

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

237

Année 1909

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 29 avril 1909, à 1 heure

Par ABEL GY

Né à Forges-les-Eaux (Seine-Inférieure), le 20 septembre 1877

Ancien interne des hôpitaux de Paris

LE TABAGISME

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

Travail du laboratoire de l'Infirmierie de la Maternité
(Services de M. le P^r Charrin [suppléé par M. Guillaïn] et de M. Dufour)
et du laboratoire du Professeur Brissaud

Président : M. ROBIN ALBERT, *professeur*.

Juges : MM. POZZI, *professeur*

MARION, {
CARNOT, { *agrégés*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

237

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 29 avril 1909, à 1 heure

Par ABEL GY

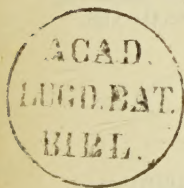
Né à Forges-les-Eaux (Seine-Inférieure), le 20 septembre 1877

Ancien interne des hôpitaux de Paris

LE TABAGISME

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

Travail du laboratoire de l'Infirmierie de la Maternité
(Services de M. le P^r Charrin [suppléé par M. Guillaïn] et de M. Dufour)
et du laboratoire du Professeur Brissaud



Président: M. ROBIN ALBERT, professeur.

Juges: MM. POZZI, professeur

MARION, }
CARNOT, } *agregés*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. LANDOUZY.
Professeurs MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	R. BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DEJERINE.
Pathologie chirurgicale.....	{ BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	MARIE (PIERRE).
Opérations et appareils.....	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.....	HARTMANN.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	GILBERT.
Médecine légale.....	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....	CHAUFFARD.
Clinique médicale.....	{ ROGER.
Clinique des maladies des enfants.....	{ HAYEM.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	{ DEBOVE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	{ LANDOUZY.
Clinique chirurgicale.....	{ HUTINEL.
Clinique ophtalmologique.....	BALLET (GILBERT).
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GAUCHER.
Clinique d'accouchements.....	{ RAYMOND.
Clinique gynécologique.....	{ QUENU.
Clinique chirurgicale infantile.....	{ RECLUS.
Clinique thérapeutique.....	{ SEGOND.
	{ DELBET.
	DE LAPERSONNE.
	ALBARRAN.
	{ PINARD.
	{ BAR.
	{ RIBEMONT-DESSAIGNES.
	POZZI.
	KIRMISSON
	ROBIN

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNÉO.	LAUNOIS.	NOBÉCOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECÈNE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JÉANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBÉ.	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE,
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Avec toute notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a constamment montrée, au cours de nos études, au Maître toujours prêt à rendre service simplement et discrètement et qui a bien voulu nous donner tout récemment une nouvelle preuve d'estime dont nous sommes fier.

A M. LE PROFESSEUR BRISSAUD

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE,
MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU,
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui, pendant l'année trop courte passée dans son service, n'a cessé de nous prodiguer les marques de sa profonde bonté dont nous avons été si touché.

A M. LE DOCTEUR GUILLAIN

MÉDECIN DES HÔPITAUX

L'inspirateur de ce travail, en remerciement de ses conseils, de ses encouragements, et de l'affection qu'il nous a toujours témoignée.

MEIS ET AMICIS

A MES PREMIERS MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE ROUEN

M. LE DOCTEUR BRUNON,

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE

M. LE DOCTEUR FRANÇOIS HUE

M. LE DOCTEUR BALLAY (*in memoriam*)

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat :

M. LE PROFESSEUR LE DENTU

(CLINIQUE CHIRURGICALE DE L'HÔPITAL NECKER)

M. LE PROFESSEUR A. ROBIN,

MÉDECIN DE LA PITIÉ

M. LE DOCTEUR H. BARTH,

MÉDECIN DE L'HÔPITAL NECKER

Internat provisoire :

M. LE DOCTEUR SOUPAULT,

MÉDECIN DE LA CONSULTATION DE L'HÔPITAL BICHAT

(*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR TALAMON,

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BICHAT

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BEZANÇON,

MÉDECIN DE LA CONSULTATION DE L'HÔPITAL BOUCAUT

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LETULLE,

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BOUCAUT

Internat :

M. LE DOCTEUR JOSIAS,

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BRETONNEAU

(*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR A. ROBIN

(CLINIQUE THÉRAPEUTIQUE DE L'HÔPITAL BEAUJON)

M. LE PROFESSEUR CHARRIN,

MÉDECIN DE LA MATERNITÉ

(*in memoriam*)

M. LE DOCTEUR GUILLAIN

M. LE DOCTEUR DUFOUR,

MÉDECIN DE LA MATERNITÉ

M. LE PROFESSEUR BRISSAUD,

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

A MES MAÎTRES DANS LES LABORATOIRES

MM. PETTIT, DOMINICI, MACAIGNE

A MM. PAPILLON, MICHEL, MILIAN,
SERGENT, APERT, SICARD,

MÉDECINS DES HÔPITAUX

A MM. LABEY, MOUCHET, LAPOINTE, VILLEMIN,

CHIRURGIENS DES HÔPITAUX.

INTRODUCTION

De nombreuses intoxications s'offrent au monde moderne, mais de toutes, la plus fréquente après l'alcool, est sans contredit le tabac. L'innocuité apparente du tabac a en effet contribué puissamment à répandre de plus en plus son usage, et ce n'est qu'avec les progrès de sa consommation que l'on vit survenir peu à peu toute une série d'accidents plus ou moins graves et de nature fort diverse. Des observations cliniques furent rapportées d'abord par une foule de praticiens démontrant ainsi l'existence du tabagisme. Mais ces faits ne concernaient guère que les fumeurs. Des recherches contemporaines entreprises par les médecins des Manufactures de l'Etat tendirent à démontrer que la préparation même du tabac était loin d'être inoffensive. Ainsi parla-t-on de troubles apportés à la gestation et à l'allaitement imputables au « nicotisme ». Plus récemment, avec les secours de l'expérimentation, on put réaliser chez l'animal une intoxication quelque peu différente de l'intoxication humaine, mais néanmoins intéressante par les résultats. On arriva à conclure qu'aucun appareil ne semblait à l'abri des méfaits du tabac : système nerveux, tube digestif, reins, cœur et vaisseaux, organes génitaux, tous pouvaient être lésés.

On comprend dès lors toute l'importance de la question, tant pour l'hygiéniste et le clinicien que pour le physiologiste. Aussi à l'heure actuelle de nombreuses recherches ont-elles été entreprises de différents côtés, à Nancy, à Montpellier, à Lyon et à Paris, tendant à élucider définitivement le rôle du tabac dans la genèse de différentes affections, en particulier dans l'athérome.

Nous nous sommes efforcé par les techniques modernes et par les divers procédés d'exploration que la science contemporaine met à notre disposition, de mettre en lumière le rôle néfaste du tabac sur l'organisme. Nous avons pu ainsi, en variant le *modus faciendi*, la nature des produits toxiques, déterminer chez différentes espèces animales des lésions variables portant sur les reins,

les vaisseaux, l'encéphale, les poumons, les glandes vasculaires sanguines, en particulier les capsules surrénales, le foie, montrer le retentissement de l'intoxication sur l'état général. Ces lésions étaient tantôt diffuses, tantôt grossières, étendues aux diverses parties entrant dans la constitution d'un viscère, tantôt au contraire elles étaient peu apparentes et nécessitèrent pour les apprécier l'étude attentive de la cellule de l'organe considéré. A la faveur de ces recherches, nous avons pu préciser le mécanisme intime des accidents rapportés communément à l'abus du tabac dans la clinique humaine, qu'ils intéressent l'appareil circulatoire, respiratoire, digestif ou sensoriel, et nous avons pu montrer en particulier quelles modifications le nicotinisme était susceptible d'amener dans les sphères intellectuelles. Enfin, plusieurs industriels et certains hygiénistes préoccupés de ces dangers, ayant préconisé l'usage de tabacs dits désintoxiqués, nous avons complété notre travail en cherchant à établir quelle confiance il fallait avoir en ces tabacs, leur valeur toxique comparée et leur utilité dans la vie courante.

Les caractères de la plante qui fournit le tabac, la découverte de ce toxique ainsi que la fabrication même de ce produit sont trop connus pour retenir notre attention. Nous renvoyons aux traités classiques et à différentes thèses où cette question est bien traitée (1).

Avant de donner les résultats de nos expériences, il nous paraît bon d'indiquer quel plan nous avons suivi dans ce travail. Cette étude a été divisée en deux grandes parties : expérimentation et clinique.

(1) Cf. KOHOS, *De la dyspepsie tabagique*. Th. Paris, 1894 ; MORIO, Article : Tabac in *Nouv. Dict. de Méd. et Chir. pratiques* ; JAUCENT, *Le tabac, étude historique et pathologique*. Th. Paris, 1900 ; *Poisons industriels*, Office du travail, Ministère du commerce, de l'industrie, des postes et télégraphes, Impr. Nation., 1901 ; PELLET, *Les effets du tabac sur l'organisme*. Th. Montpellier, 1897 ; VILMORIN, Le tabac devant la Régie, *Bull. Soc. Nat. d'Agriculture de France*, janvier 1907 ; LAURENT, *Le Nicotinisme*, 1893 ; CHEREAU, *Sur quelques cas d'aphasie transitoire chez les fumeurs*. Th. Paris, 1894 ; AMOUROUX, *Etude expérimentale sur l'athérome tabagique*. Th. Toulouse, 1906 ; PRIEUR, *Le tabac et l'appareil vasculaire*. Th. Paris, 1905.

Dans la partie expérimentale, après un court chapitre de technique, nous avons essayé de montrer quelles réactions symptomatiques présentaient les animaux d'usage courant dans les laboratoires, sous l'influence de l'intoxication tabagique, que celle-ci ait été aiguë ou chronique. Nous avons particulièrement insisté sur les caractères des lésions trouvées dans le système nerveux, le foie, le poumon, le rein et les capsules surrénales de ces animaux et surtout nous avons tenté d'élucider définitivement la question de l'athérome tabagique expérimental, objet de controverses récentes.

La toxicité variable, tant par la nature même des tabacs employés que par la valeur d'une prétendue dénicotinisation (question de grande importance pratique), a inspiré plusieurs expériences que nous relatons.

Dans la seconde partie de notre travail, réservée à la clinique, nous avons résumé les différents symptômes de l'intoxication tabagique humaine, qu'il s'agisse d'une intoxication aiguë ou chronique. Cette dernière étant de beaucoup la plus fréquente, nous avons rappelé les troubles multiples apportés au fonctionnement des divers appareils en appuyant notre description de plusieurs observations.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

TOXICITÉ DU TABAC

Depuis les premières recherches de Vauquelin (1809) qui le premier découvrit la nicotine, une foule d'analyses ont été faites du tabac, et les dernières exécutées avec la rigueur des procédés scientifiques modernes ont décélé dans le *Nicotiana Tabacum* :

Diverses bases : ammoniacque, potasse, chaux, lithine, oxyde de manganèse, oxyde de fer, magnésie ;

Quelques matières minérales parmi lesquelles la silice ;

Des acides minéraux : sulfurique, chlorhydrique, phosphorique, azotique ;

Des corps neutres organiques : résine jaune, résine verte, cire ou graisse, nicotianine ;

Enfin un alcaloïde volatil : la nicotine.

La proportion de nicotine, principe actif essentiellement de la plante, varie de plus suivant la nature du tabac employé. C'est ainsi que, d'après Schloesing (1), pour 100 grammes de feuilles sèches :

Le tabac du Lot contient 7 gr. 96 de nicotine.

— Nord — 6,58 —

— Maryland — 2,29 —

— de la Havane contient moins de 2 grammes.

(1) In WURTZ, article Tabac, in *Dict. de chimie*.

Ajoutons que la quantité de nicotine augmente avec l'âge de la plante.

Dans le tabac préparé et prêt à être livré à la consommation, au contraire, cette proportion diminue par suite de la fermentation à laquelle la plante a été soumise. Le tabac ordinaire en renferme néanmoins encore de 2 à 2,5 0/0 ; le cigare à 3 centimes 1,5 à 2 0/0 ; celui à 0 fr. 15, 2,07 0/0 ; la poudre à priser, 2,04 0/0.

Les progrès de la chimie ont permis de reconnaître à côté de la nicotine, l'existence d'autres corps : l'acide prussique, la collidine (Le Bon) (1), la thiotétrapyridine et l'isodipyridine (Vulpian) (2). Tout récemment encore Pictet (3) avec Rotschi, J. Hatt ont découvert de nouveaux produits renfermés dans le tabac. Pictet a ainsi isolé la nicotéine, la nicotelline, la nicotine, enfin une base très volatile donnant une odeur ammoniacale et désagréable, identifiée plus tard à la pyrroline par Pictet et Court.

La toxicité de ces corps est actuellement bien établie. La nicotine est un des poisons les plus violents dont la puissance ne peut guère se comparer qu'à l'aconitine ou à l'acide cyanhydrique. Toutefois les résultats qu'en ont donné les auteurs qui se sont occupés de la question diffèrent un peu.

D'après Orfila, deux gouttes de nicotine pure tuent un chien de taille moyenne ; la toxicité se manifeste également à un très haut degré chez la plupart des mammifères, néanmoins les chèvres, particularité curieuse, peuvent ingérer des quantités assez grandes de tabac sans effets inquiétants (Bordier) (4).

D'après Roger (5), 7 milligrammes d'une solution de 0,05 0/0 tue un kilogramme de lapin par injection intra-veineuse.

(1) LE BON, Sur l'existence dans la fumée du tabac de notables proportions d'acide prussique et sur l'existence d'un nouvel alcaloïde, *Journ. thérapeut.*, nos 15, 16, 17 et 18 ; août-septembre 1880.

(2) VULPIAN, *C. R. Acad. Sc.*, 24 janvier 1881.

(3) PICTET, Recherches sur les alcaloïdes du tabac, *Bull. Soc. Chim. de Paris*, XXXV, 3^e série ; *Mémoires*, 1906, p. 1.

(4) BORDIER, Article Nicotine in *Dict. Dechambre*.

(5) ROGER, In *Tr. Path. Gén.* de BOUCHARD, I, p. 886.

Parenty et Grasset (1) élèvent la dose mortelle à 20 ou 21 milligrammes par kilogramme d'animal.

Lewin et Pouchet (2) donnent les chiffres suivants : 1/4 de goutte pour la grenouille, une à deux gouttes pour le chien avec possibilité d'accoutumer l'animal jusqu'à amener la mort seulement après trois gouttes.

Pour Vibert (3), le lapin et le chat seraient souvent tués par 1/6 de goutte, le chien avec 1/2 à 2 gouttes.

Suivant Leblanc, le cheval serait terrassé en quatre minutes par une dose de huit gouttes.

Les différences entre les chiffres donnés par les divers auteurs tiennent peut-être à la voie d'introduction, l'absorption étant plus ou moins rapide suivant le mode d'administration. C'est ainsi que par la conjonctive et le rectum, l'intoxication est fort rapide d'après Planas, par contre un peu plus lente par voie hypodermique. Par voie trachéale, l'empoisonnement est suraigu suivant Guinier.

Les variations données par les physiologistes se retrouvent, et cela se comprend, chez l'homme. Il est classique de dire qu'une goutte de nicotine pure suffit à tuer un adulte. Les expériences de Dworzak et d'Heinrich sur eux-mêmes, tolérant un et même trois milligrammes de nicotine viennent combattre cette affirmation. Le Bon put déposer sur sa langue une goutte de nicotine sans autre effet que « quelques palpitations et vertiges et un peu de tendance à l'assoupissement ». Ces résultats contradictoires et quelque peu paradoxaux s'expliquent par l'ancienneté des recherches, faites de 1869 à 1872, dates auxquelles on ne pouvait préparer la nicotine telle qu'on la aujourd'hui. Nous avons personnellement employé la nicotine à différentes reprises au cours de ce travail, et pour avoir un corps absolument pur, nous avons utilisé la nicotine du commerce, dite improprement nicotine pure et nous l'avons purifiée véritablement suivant la technique indiquée par Schlœsing :

(1) PARENTY et GRASSET, cités par WURTZ in *Tr. Méd.* BROUARDEL-GILBERT, III, 1^{re} éd.

(2) LEWIN et POUCHET, *Toxicologie*.

(3) VIBERT, *Précis de toxicologie*.

Dans la nicotine pure du commerce a été projeté de l'acide oxalique pulvérisé, d'où formation de liquide sirupeux d'oxalate de nicotine. On lave alors à l'éther, on décompose par la potasse et on reprend une seconde fois par l'éther. La liqueur éthérée distillée au bain-marie laisse un résidu qu'on maintient à 140° pendant une journée, pour en éliminer les matières les plus volatiles, en écartant l'action de l'air par un courant d'hydrogène ; on distille finalement le produit en recueillant ce qui passe jusqu'à 250°.

Nous avons eu ainsi entre les mains un corps absolument pur dont la toxicité nous a été démontrée extrême par plusieurs expériences : un agitateur trempé dans le flacon qui renfermait cette nicotine fut introduit dans la gueule de trois jeunes chats, du poids respectif de 550, 580, 520 grammes. Les effets furent les mêmes ; dans les six secondes qui suivirent l'ingestion, chacun de ces animaux devinrent extrêmement dyspnéique, présentèrent de la parésie du train de derrière, puis des convulsions cloniques généralisées ; les sphincters se relâchèrent, de l'écume apparut à la bouche et en un quart de minute la mort survint. Une souris blanche et un moineau ayant reçu une goutte de nicotine sur la conjonctive oculaire tombèrent foudroyés. Nos recherches se poursuivirent sur les cobayes :

Cobaye 4 du poids de 830 grammes, reçut le 3 août 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une solution de nicotine à 1 p. 100. Après une minute pendant laquelle l'animal trotte, il s'arrête, devient dyspnéique, s'aplatit sur le sol et tout le corps est secoué de convulsions généralisées pendant une minute. La bête se remet alors péniblement sur ses pattes, présentant du tremblement du train antérieur et de la parésie du train postérieur.

Les 5 et 6 août, une injection semblable est pratiquée, suivie des mêmes effets.

Le 7 août, après l'injection, l'animal meurt en une minute au milieu de convulsions généralisées.

L'examen macroscopique des différents organes n'a révélé aucune altération sensible.

On a pratiqué l'examen histologique du foie, du rein, dont plusieurs morceaux ont été fixés et colorés suivant une technique indiquée plus loin. Les fixateurs osmiques mettent en évidence un léger degré de dégénérescence graisseuse du foie, cette dégénérescence ne se retrouve pas au

niveau du rein. Dans cet organe, les glomérules paraissent dilatés, congestionnés, mais les lésions sont surtout marquées dans les tubuli contorti. En ce point, les cellules sont fusionnées entre elles ; toute limite nette intercellulaire a disparu ; la partie centrale supra-nucléaire est désagrégée complètement et les noyaux sont souvent piknotiques.

Cobaye 22 du poids de 560 grammes, reçoit le 3 août 1907 une injection sous-cutanée de un centimètre cube d'une solution de nicotine à 1 p. 1000. Il présente aussitôt quelques convulsions auxquelles succède une impotence complète durant quelques minutes.

Du 5 au 16 août, les injections pratiquées sont suivies des mêmes effets, mais ceux-ci s'atténuent de plus en plus.

Cobaye 21 du poids de 670 grammes, reçoit le 3 août 1907 une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'une solution de nicotine à 1 p. 100.000 ; l'animal demeure immobile pendant quelques instants.

Mêmes phénomènes du 5 au 15 août où les injections furent pratiquées quotidiennement.

Cobaye 23 du poids de 660 grammes, reçoit le 3 août 1907 une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube d'une solution de nicotine à 1 p. 40.000 ; à la suite, l'animal demeure simplement immobile pendant 1/4 d'heure.

Lapin 9 du poids de 1.510 grammes, reçoit le 3 août 1907 sous la peau 1 centimètre cube d'une solution de nicotine à 1 p. 100. L'animal très dyspnéique demeure immobile, puis s'affaisse sur ses pattes. La paralysie paraît plus prononcée au niveau du train de derrière et cet état persiste une demi-heure.

Les 5 et 6 août, mêmes injections, mêmes suites.

Le 23 août, mort du lapin, son poids étant tombé à 1.280 grammes.

L'autopsie ne montre aucune lésion apparente.

L'examen histologique ne décèle aucune altération de la substance rénale. Par contre, le foie présente de petites hémorragies situées en plein parenchyme et de plus une sclérose jeune siégeant au niveau des espaces portes englobant indifféremment tous les organes de cet espace sans systématisation particulière autour de l'un d'eux. Par l'emploi des fixateurs osmiques, on met en évidence une légère dégénérescence graisseuse.

Cobaye 20 du poids de 535 grammes, reçoit le 7 août 1907 dans la bouche une goutte de nicotine pure. Pendant une demi-minute, l'animal ne paraît nullement réagir à l'intoxication. Il trotte régulièrement ; subitement il s'arrête, devient extrêmement dyspnéique durant cinq minutes sans présenter de convulsions. Puis tout se calme.

Les 8, 9 et 15 août, même technique suivie des mêmes effets.

Cobaye 24 du poids de 325 grammes, reçoit le 8 août une goutte de nicotine dans l'œil droit ; cette instillation est suivie après une demi-minute de dyspnée extrême, mais passagère sans convulsions mortelles ; l'œil apparaît brûlé comme par un violent caustique (1).

Les 9, 10 et 15 août, on introduit alors dans la gueule de l'animal une goutte de nicotine. Aussitôt au milieu d'un état très dyspnéique, se montre une paralysie flasque étendue aux quatre membres, surtout prononcée dans le train postérieur, mais cette phase de paralysie n'est que momentanée, car bientôt éclatent des convulsions généralisées durant une minute.

Nous-mêmes au cours de ces recherches avons pu observer l'extrême toxicité de la nicotine d'une manière fortuite dans les conditions suivantes : après avoir noté les résultats d'une expérience portant sur un chien de forte taille et mus par le désir de mettre fin aux souffrances de cet animal, nous avons versé sur la plaie opératoire une dizaine de gouttes de nicotine pure rectifiée. La mort survint en deux minutes, mais l'entourage formé de quatre personnes fut aussitôt pris de malaise général, de constriction pharyngée, quelques-unes même d'une sensation de défaillance avec lipothymie et d'autres de vomissements. Cet état fut tout passager, ne dura qu'une dizaine de minutes et ne peut s'expliquer que par l'absorption par les voies aériennes de la nicotine, corps très volatil.

Il résulte de ces faits que la nicotine est un toxique très violent. Schloesing compare sa puissance à celle de la conine. Toutefois elle paraît avoir été, sinon pour les petits animaux du moins pour ceux de forte taille, légèrement exagérée, comme il ressort des résultats vus plus haut. Ajoutons que l'accoutumance au poison semble rapide ; c'est un point signalé depuis longtemps, et Traube (2), le premier, montra que si l'on pouvait avec 1/24 de goutte de nicotine obtenir des effets réels sur l'appareil circulatoire d'un animal, il était nécessaire d'employer une goutte, et quatre jours après quatre à cinq gouttes pour arriver au même but.

La toxicité des autres corps présents dans le tabac a été également l'objet de recherches mais moins nombreuses, car leur

(1) Faisons remarquer en passant que d'après CL. BERNARD (leçon sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses) une goutte sur la cornée d'un animal suffit à le foudroyer.

(2) TRAUBE, in HUGELARD, Action générale du tabac sur l'organisme, *Bull. méd.*, 1889, p. 643-659.

découverte est plus récente. Des derniers corps isolés par Pictet, un seul, la nicotéine a seule été étudié. D'après Veyrassat (1), son action serait analogue à celle de la nicotine. Toutefois sa toxicité serait un peu plus forte et les phénomènes de contracture et de refroidissement des extrémités que l'on rencontre communément dans le nicotinisme aigu expérimental feraient défaut.

Les travaux contemporains de Schloesing, Vohl et Eulenburg, Noel, Le Bon, Hugounenq ont montré que la toxicité du tabac tenait moins à la nicotine, son alcaloïde principal, qu'aux nombreux corps que sa combustion faisait naître. Il résulte en effet des travaux de ces auteurs que la fumée de tabac renferme une foule de produits nocifs, et pour ne citer que les premiers : l'acide prussique, la collidine, la méthylamine, des bases pyridiques, de l'ammoniaque, de l'aldéhyde formique, de l'oxyde de carbone.

Le Bon qui le premier isola la collidine signale qu'un vingtième de goutte de ce produit suffit à tuer rapidement une grenouille avec des symptômes de paralysie : « On ne peut en respirer quelques instants sans éprouver de la faiblesse musculaire et des vertiges. » Suivant le même physiologiste, les nausées, les vomissements et la céphalalgie que l'on rencontre lors d'intoxication passagère seraient dus à l'action de l'acide prussique.

Vohl et Eulenburg (2) allèrent jusqu'à nier la présence de nicotine dans la fumée de tabac, bien que son existence y soit démontrée aujourd'hui, quoique en quantité minime. Pour ces deux chimistes, la plupart des accidents relèveraient de l'acide prussique (3 à 8 milligr. par 100 gr. de tabac), de la collidine. Hugounenq insiste sur ce dernier corps, Trillat (3), sur la présence du formol dans la fumée et lui fait jouer un rôle bienfaisant par sa combinaison avec la nicotine, d'où une atténuation de sa toxicité. Récemment, dans sa thèse, G. Droit (4) appuie cette opinion en se basant sur les recherches de Jeantet.

(1) VEYRASSAT, *Archives des Soc. phys. et nat.*, 4, t. XII, p. 220.

(2) In RICHARDIÈRE, *Le tabagisme, Traité de Méd.* BOUCHARD-BRISAUD, III, 2^e éd.

(3) TRILLAT, Présence du formol dans la fumée de tabac, *Soc. Biol.*, séance du 12 novembre 1904 ; *C. R. Acad. Sc.*, 20 mars 1905.

(4) G. DROIT, *Contribution à l'étude de la nicotine et de ses dérivés aldehydiques*, th. Paris, 1907.

Enfin certains auteurs rapportent tous les accidents observés chez le fumeur à l'oxyde de carbone ; en faveur de cette hypothèse. Grehan (1) invoquait chez le chien asphyxié par la fumée de tabac, la couleur rutilante du sang, ayant tous les caractères du sang oxycarboné. W. Dudley (2), étudiant les effets toxiques de la fumée des cigarettes, se range à l'avis de Grehan. A l'aide d'un appareil très simple dont on trouvera le détail dans le *Medical News* du 15 septembre 1888, ce médecin s'est efforcé de démontrer que « l'oxyde de carbone est le corps le plus toxique de la fumée de tabac ». Jacoby émet la même opinion.

Par contre, Wahl (3), en brûlant le tabac au moyen d'un aspirateur, trouva une proportion d'oxyde de carbone s'élevant de 1,3 0/0 à 2,2 0/0 ; ces chiffres augmentaient encore avec les cigares (2,9 à 4 0/0). La fumée rejetée par un fumeur donne 0,6 à 0,7 0/0 pour le tabac et 1 à 1,2 0/0 pour le cigare. Toutefois ces chiffres n'ont rien de très inquiétant, fait remarquer l'auteur : il a été amené en effet à conclure que pour créer une atmosphère mortelle, 0,5 0/0 d'oxyde de carbone, il faudrait fumer 600 cigares dans un espace de 64 mc. Néanmoins, une petite quantité d'oxyde de carbone s'accumule dans le sang, mais dans les circonstances ordinaires, cette accumulation n'offre aucun danger.

Contrairement à ces expériences, Pommerol (4) attribue à l'oxyde de carbone tous les méfaits du tabac. Il y a suivant lui « de grandes analogies au point de vue pathologique entre les grands fumeurs de cigarettes et les personnes soumises tous les jours aux émanations du charbon incandescent, comme les cuisinières, les repasseuses qui se servent du réchaud à l'intérieur même des appartements. Même chloro-anémie chronique, même inappétence, mêmes phénomènes cérébraux et névralgiques ; la dissociation de certains groupes d'idées, la paresse de l'intelligence, l'affaiblisse-

(1) IN OGIER, *Traité de chimie toxicologique*.

(2) WILLIAM DUDLEY, Les effets toxiques de la fumée de cigarette, *Med. News*, 15 septembre 1888, p. 187.

(3) WAHL, Ueber den Gehalt des Tabakrauches an Kohlenoxyd, *Archiv für die gesammte Physiologie*, LXXXVIII 262-286, 1899.

(4) POMMEROL, L'oxyde de carbone et les fumeurs, *Gaz. Hôp.*, 1900, p. 1335.

ment de la mémoire, la somnolence invincible existent dans les deux cas ». Malheureusement cet auteur n'apporte aucun fait à l'appui de ses affirmations. Même observation en ce qui concerne l'opinion de Wikulill qu'aucune expérience ne vient confirmer.

Plus récemment Toth (1) a dosé la quantité d'oxyde de carbone produit par la combustion du tabac à l'aide du procédé d'Armand Gautier. Il résulte de ses recherches que la combustion lente de 10 grammes de tabac donne une quantité de 1 à 3 centimètres cubes d'oxyde de carbone. Le tabac sec paraît fournir plus d'oxyde de carbone que le tabac humide, ce qui s'explique par la plus facile réduction du gaz carbonique, par le charbon incandescent à une température plus élevée : l'auteur ne tire aucune conclusion de son travail.

Dans une thèse de doctorat en pharmacie de Montpellier, Marcellet (2) s'est efforcé de préciser à l'aide de méthodes rigoureuses la quantité d'oxyde de carbone produite par la combustion du tabac. Suivant lui « un gramme de tabac en cigarette peut donner 20 à 80 centimètres cubes d'oxyde de carbone. Un fumeur qui consomme en cigarettes 20 grammes de tabac par jour, produit donc de 400 à 1600 centimètres cubes d'oxyde de carbone : en supposant qu'il aspire seulement 1/10 du gaz toxique produit, en avalant la fumée, il aspire donc de 40 à 160 centimètres cubes d'oxyde de carbone par jour. La combustion de 1 gramme de tabac dans une pipe fournit de 53 à 109 centimètres cubes d'oxyde de carbone. Un fumeur qui consomme 20 grammes de tabac par jour, produit donc de 1600 à 2180 centimètres cubes de ce gaz.

Dans ces derniers temps, M. Fleig (3) est venu s'inscrire en faux contre les conclusions qui découlent du travail précédent. Pour lui, dans l'intoxication tabagique telle qu'on la rencontre communément chez l'homme, l'oxyde de carbone ne joue aucun rôle. Les faibles traces qui peuvent en être absorbées sont élimi-

(1) TOTH, L'oxyde de carbone dans la fumée de tabac, *Chemiker Zeitung*, XXXI, p. 98.

(2) MARCELET, *Sur le dosage de l'oxyde de carbone dans les fumées de tabac*. th. de pharmacie, Montpellier 1907.

(3) FLEIG, L'oxyde de carbone et l'intoxication par la fumée de tabac, *Acad. des sciences*, séance du 6 avril 1908.

nées fort rapidement, et ce n'est que dans l'empoisonnement aigu, massif, expérimental, tel qu'il est réalisé lors d'inhalation de doses énormes de fumée que l'action de l'oxyde de carbone intervient.

Que conclure de ces recherches dont les résultats varient avec chaque auteur ? Dans les cas les plus fréquents, en faisant abstraction des chiqueurs et priseurs beaucoup plus rares, l'homme s'intoxique non par le tabac « nature » si l'on peut s'exprimer ainsi, mais par la « fumée », c'est-à-dire tous les produits de combustion de cette plante. Il n'est pas douteux aujourd'hui que les divers corps rencontrés dans la plante ne se retrouvent plus lors de sa combustion. Celle-ci donne lieu à de nouveaux produits qui semblent avoir pris à leur charge la toxicité première des corps renfermés dans le végétal. C'est ainsi que le rôle de la nicotine d'abord si grand, a été rejeté peu à peu au second plan avec les progrès de la chimie moderne, car elle disparaît en partie dans la combustion du tabac. Par contre, les divers dérivés de cet alcaloïde ont été incriminés à juste titre. La toxicité de la fumée du tabac n'est donc pas une : un seul corps ne la constitue pas, mais bien toute une série : l'acide prussique, la méthylamine, la collidine des bases pyridiques, de l'ammoniaque, tous poisons plus ou moins violents auxquels l'oxyde de carbone qui a fait l'objet de discussions récentes vient joindre son action (1).

Ajoutons que la variabilité de l'intoxication se comprend aisément si nous considérons que les divers expérimentateurs ont opéré sur des tabacs de provenance différente. N'avons-nous pas vu plus haut que la richesse en nicotine d'une plante du genre tabac changeait suivant son lieu d'origine. Pour prendre quelques exemples, le tabac turc est fourni par la *nicotiana rustica*, le tabac persan par la *nicotiana persica*, le tabac genre havane par la *nicotiana repanda* (2). Sans souscrire à l'opinion aujourd'hui reconnue fautive de la pauvreté du tabac d'Orient en nicotine (3), ces produits ne sont ils pas dissemblables des

(1) Il n'est nullement besoin de faire intervenir la nocuité du papier à cigarettes, la présence hypothétique d'arsenic ou d'opium, comme le démontre William DUDLEY.

(2) COLLIN, *Précis de matière médicale*.

(3) WURTZ, Le tabagisme, in *Traité BROUARDEL-GILBERT*, III, 2^e éd.

produits français ? Enfin les manipulations qui diffèrent d'un pays à l'autre ne jouent-elles pas aussi un rôle ? Certaines substances ne sont-elles pas ajoutées lors de cette préparation : il est courant d'attribuer aux tabacs d'Orient leur arôme spécial à la présence de l'opium. Nous nous sommes efforcés de le déceler dans deux produits de source différente, avec l'aide de M. Lecoq, interne en pharmacie, médaille d'or des hôpitaux, mais vainement. La technique suivie fut la méthode de Stas pour la recherche des alcaloïdes, légèrement modifiée.

Technique. — 50 grammes de tabac finement divisés ont été épuisés à la température de 70 à 80° par cinq fois leur poids d'alcool à 95°, additionné de 2 grammes d'acide tartrique. La masse encore chaude a été jetée sur un filtre et le résidu lavé avec 50 centimètres cubes d'alcool absolu bouillant. Les liqueurs alcooliques ont été distillées dans le vide à une température inférieure à 30°. Le résidu aqueux résultant de cette opération a été étendu d'eau, puis soumis à l'entraînement par un courant de vapeur d'eau afin de chasser la plus grande partie de la nicotine. Les liqueurs débarrassées de cet alcaloïde ont été filtrées, concentrées dans le vide, puis alcalinisées par le bicarbonate de potasse ; la solution alcaline a été épuisée par deux fois son volume d'éther. L'éther desséché et évaporé a abandonné un léger résidu huileux présentant les caractères d'une trace de nicotine ayant échappé à l'entraînement par la vapeur d'eau. Ce résidu, dissous dans quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué, n'a présenté aucune des réactions de la morphine.

Ces quelques considérations nous expliquent pourquoi les résultats apportés par les auteurs sont variables, quelque conscience que chacun d'eux apporte aux recherches qu'il poursuit, car la toxicité du tabac résulte non d'un seul corps, mais d'une foule de produits complets, elle varie suivant de nombreux facteurs, indépendamment d'une susceptibilité spéciale que peut offrir l'individu au poison.

CHAPITRE II

TECHNIQUE

Lorsque nous avons résolu de nous livrer à des recherches expérimentales touchant le tabagisme, un grand nombre de techniques s'offrirent à nous. L'une des premières, récemment remise à l'ordre du jour, consiste dans *les injections de nicotine* à doses variables. Josué (1) expose ainsi sa méthode : « La dose qui est bien supportée en injection intra-veineuse pour un lapin de 1.700 à 2.000 grammes est de cinq gouttes de la solution à 1 0 00, soit 1 4 de milligramme. A cette dose on voit rarement survenir les convulsions. « Un des lapins de l'auteur put ainsi subir 112 injections intraveineuses en six mois ; un autre 96 en cinq mois ; deux autres 86 en cinq mois ; un autre 34 en deux mois.

J. Adler et O. Hensel (2) se servent d'une solution de nicotine à 0,5 0 0 dont ils injectent 1 3 de centimètre cube dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin, soit 15 déci-milligrammes de nicotine, et ils insistent sur la nécessité d'employer des solutions de nicotine fraîche, ne dégageant aucune odeur de tabac, ce qui les rendrait impropres à la production d'accidents toxiques. Cette méthode fut encore suivie par Papadia (3) qui détermina par elle expérimentalement de l'athérome aortique.

Le gros défaut de ce procédé est de ne prendre en considération dans le tabac que l'un des corps entrant dans sa constitution.

(1) JOSUÉ, Discussion à l'occasion d'une communication de RÉNON, LAEBERICH et MAZOUX, Claudication intermittente et thrombose de l'aorte abdominale chez un tabagique, *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1905, p. 84.

(2) ADLER et HENSEL, Ueber intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkung, und die Kaninchenaorta, *Deutsche med. Wochens.*, 5 novembre 1906.

(3) PAPADIA, Artério-sclérose expérimentale et nicotine, *Rivista di patologia nervosa e mentale*, 1907, vol. XII, fasc. 4, p. 161.

Or, nous avons vu plus haut combien réduite était la proportion de nicotine dans la fumée. Dès lors, des intoxications ainsi faites offrent avec les accidents rencontrés dans la clinique humaine une dissemblance telle que nous ne pouvions utiliser cette technique.

Pour nous rapprocher de la réalité, nous avons cherché à nous servir de la *méthode des infusions et macérations de tabac* : les liquides ainsi préparés sont injectés à l'animal, dans la règle un lapin, soit sous la peau, soit dans la veine marginale de l'oreille, soit enfin dans l'estomac. Boveri (1) fait ingérer quotidiennement à ses lapins, par une sonde, 10 à 40 centimètres cubes d'une infusion à 10 0/0.

Baylac (2) et son élève Amouroux (3) se servent alternativement d'infusions et de macérations. Pour obtenir leur infusion, ils font séjourner 10 ou 20 grammes de scaferlati ordinaire dans 100 grammes d'eau bouillante. Pour leur macération, ils laissent pendant 24 heures à la température de 37°, 10 ou 20 grammes de tabac ordinaire dans 100 grammes d'eau. Les liquides ainsi obtenus sont filtrés et injectés dans les veines, sous la peau ou dans l'estomac de lapins du poids moyen de 2.000 grammes. Les doses administrées différaient avec la voie d'absorption : les injections sous-cutanées quotidiennes étaient de 2 à 4 centimètres cubes ; les intra-veineuses pratiquées d'abord tous les deux, puis tous les jours variaient entre 1/2 et trois centimètres cubes par jour. Enfin par voie œsophagienne, l'animal ingérait quotidiennement 10 à 40 centimètres cubes de la préparation.

Gouget (4) utilisant seulement l'infusion de tabac à 10 0/0, tantôt injecte dans les veines une quantité allant de 1/2 à 3 centimètres cubes, tantôt introduit dans l'estomac de ses lapins des doses s'élevant de 10 à 75 centimètres cubes.

(1) BOVERI, Athérome aortique expérimental d'origine tabagique, *Clinica medica italiana*, juin 1903, anal. in *Sem. méd.*, 1903, p. 390.

(2) BAYLAC, Athérome expérimental de l'aorte consécutif à l'action du tabac, *C. R. Soc. biol.*, 1906 (1^{er} semestre), p. 935.

(3) AMOUROUX, *Etude expérimentale de l'athérome tabagique*, Th. Toulouse, 1906.

(4) GOUGET, Sur quelques lésions de l'intoxication tabagique expérimentale, *Pr. méd.*, 22 août 1906, p. 533.

Lesieur (1), plus récemment, a suivi la méthode de Baylac et Amouroux.

Nous avons personnellement employé les macérations de tabacs de provenance fort différente : tabacs français et étrangers, tabacs dits dénicotinisés. En général notre *modus faciendi* était le suivant : 10 grammes de tabac étaient finement hachés et laissés dans 50 grammes d'eau distillée à la température du laboratoire pendant 24 heures et le liquide était filtré (macération à 20 0/0). Il nous a semblé qu'il était préférable de ne fabriquer que de faibles quantités de macération : ces liqueurs en effet se troublent rapidement : dans les huit jours qui suivent leur préparation, elles perdent leur coloration uniforme brune noire, deviennent marron et un précipité se forme sur les parois du flacon. Cette macération a été administrée au lapin, au cobaye et à la souris et suivant l'espèce animale, par voie sous-cutanée, intra-veineuse ou œsophagienne.

Le lapin subit facilement le gavage et il supporte aisément 10 centimètres cubes de macération dans son estomac. Néanmoins dans quelques cas, quelques-uns de nos animaux ont été pris de convulsions, de contractures bientôt mortelles : ces faits s'expliquent par l'introduction dans les voies aériennes de plusieurs gouttes de toxique lors d'efforts, de vomissements. Baylac, de même, sur 4 lapins eut 4 morts immédiates ou dans les deux jours. Pour M. Gouget, par voie stomacale, l'infusion de tabac est très bien supportée : l'animal ne paraît nullement malade, mais il importe d'éviter qu'un peu de liquide s'écoule le long de la sonde ou dans les voies digestives ou respiratoires sous peine d'avoir des accidents rapidement mortels. Par contre, l'injection sous-cutanée de macération de tabac ne donne lieu chez le lapin à aucun incident dans l'immense majorité des cas. Parfois cependant on le voit pris de dyspnée, il demeure affaissé sur ses quatre pattes ou couché sur le flanc pendant une dizaine de minutes. Beaucoup plus exceptionnellement, l'animal respirant péniblement est secoué d'un tremblement généralisé, véritable ébauche de convulsions.

(1) LESIEUR, Tabagisme expérimental et dénicotisation, *C. R. Soc. biol.*, 1907 (1^{er} semestre), p. 430.

Le cobaye semble beaucoup plus résistant à l'injection sous-cutanée de la macération que le lapin ; aucune réaction ne suit l'introduction du poison par cette voie. Parfois, après quelques cris et une phase toute passagère d'immobilité, l'animal est agité pendant quelques instants d'un léger tremblement surtout localisé dans le train antérieur, le train postérieur demeurant hypotonique. Parfois encore, mais le fait est plus rare, le cobaye devient dyspnéique ; il tombe sur le côté et présente de violentes convulsions d'abord cloniques, puis toniques auxquelles fait suite un tremblement d'une durée de cinq à six minutes.

Tout autre est l'effet de la macération sur la souris blanche. Il suffit d'une faible injection (1/4 de cent. cube) pour faire naître chez cet animal des convulsions généralisées d'une violence extrême, rapidement mortelles. La mort est bien due à l'intoxication par le tabac, car l'injection sous cutanée d'une même dose de macération de foin au même taux ne détermine aucune suite fâcheuse. Aussi la souris blanche ne peut-elle convenir à l'usage des macérations.

Il nous reste à dire quelques mots de l'emploi de la voie intra-veineuse. Les troubles ainsi déterminés chez le lapin (le seul animal utilisé dans la circonstance) sont des plus caractéristiques et nous en avons déjà, dans un travail antérieur avec M. Guillaïn (1), tracé le tableau : « Avant même qu'on ait eu le temps d'enlever l'aiguille à injections, le lapin s'agite, tremble et l'on a une certaine gêne à le maintenir en contention. Posé à terre, il fait en chancelant quelques pas, il est pris d'une véritable crise épileptique : les secousses convulsives sont rapides, les quatre membres s'agitent, puis dans une seconde phase tonique, la tête se renverse en arrière, les pattes se raidissent, les yeux restent largement ouverts, les dents grincent, l'animal est dans un état d'opisthotonos. Ce stade d'hypertonie dure de 10 à 30 secondes, il est suivi d'une phase de résolution musculaire complète avec parfois relâchement du sphincter anal et vésical ; la respiration est très lente, les mouvements d'inspiration sont en effet séparés

(1) GUILLAIN ET GY, Etude comparative de différentes méthodes permettant d'expérimenter la toxicité des tabacs, *Archives de méd. expérim. et d'anat. pathol.*, n° 1, janvier 1908.

par des intervalles de dix, quinze ou vingt secondes : peu à peu la respiration s'accélère, l'animal fait des efforts pour se relever, il éprouve une certaine difficulté à se tenir sur ses pattes à cause d'une paralysie du train postérieur qui ne persiste que quelques minutes. Enfin lentement et progressivement l'animal revient à son état normal, mais paraît pendant plusieurs minutes obnubilé, anxieux. » Quelquefois la mort survient en pleine crise convulsive lors de la première injection ; beaucoup plus fréquemment dans la seconde ou la troisième. Parfois elle apparaît au milieu de désordres intestinaux des plus marqués. Signalons enfin que chez nos lapins ayant survécu aux premières doses toxiques, l'amaigrissement fut toujours notable. Cette constatation est en opposition avec l'opinion de M. Gouget (1) : malgré la répétition régulière des accidents convulsifs, dit cet auteur, l'état général n'est pas atteint et les animaux ne maigrissent nullement ».

Nous ne ferons qu'indiquer *la méthode des pilules de tabac* préconisée par MM. Loeper et Boveri (1). Un de leurs lapin reçut ainsi en 54 jours, dix-huit pilules de 1 gr. 50 de tabac. Nous ne connaissons pas la valeur exacte de cette technique.

L'emploi des macérations et des infusions ainsi que des pilules a donné quelques résultats expérimentaux. Toutefois ces procédés ne laissent pas que d'être fort grossiers et d'être fort loin de la clinique humaine. Exception faite des priseurs et des chiqueurs, l'homme s'intoxique moins par le tabac lui-même que par les produits auxquels sa combustion donne lieu, c'est-à-dire par la fumée. D'où la nécessité pour nous, si l'on veut se rapprocher des conditions d'intoxication humaine, d'utiliser non pas le tabac, mais la la fumée elle-même.

Nous avons dans ce but adopté la technique suivante : on dispose d'un flacon dont le bouchon est perforé de deux trous par où passent deux tubes ; de ces deux tubes, l'un est rattaché à une pipe en porcelaine dite « pipe allemande » ; l'autre est relié par un tuyau de caoutchouc à une trompe à eau. La pipe reçoit 20 gram-

(1) GOUGET, *loc. cit.*

(2) LOEPER et BOVERI, Athérome aortique expérimental par le tabac et par l'ergotine, *Soc. anat.*, séance du 31 mai 1907.

mes d'une variété de tabac dont on veut expérimenter la toxicité et dans le flacon sont versés 100 grammes d'eau distillée dans laquelle plonge le tube relié à la pipe. On fait alors partiellement le vide et toute la fumée de la pipe vient barboter dans l'eau. On doit régler l'appareil de manière à obtenir un tirage lent ; on a ainsi un liquide plus ou moins jaunâtre suivant le tabac essayé, mais toujours d'une odeur nauséabonde ; il ne reste plus qu'à le filtrer (1).

Gebrowsky (2) suit une technique qui offre de nombreux points de comparaison avec la nôtre. Dans ce procédé, la fumée de 100 grammes de tabac barbote dans 100 grammes d'eau d'une solution physiologique de chlorure de sodium. Nous ignorons l'intérêt qu'il peut y avoir de se servir d'une solution salée ; un liquide inerte comme l'eau distillée paraît de tous points préféra-

(1) Cette méthode ainsi que les suivantes a fait l'objet d'une première communication à la *Soc. de biologie*, dans la séance du 2 novembre 1907. MM. FLEIG et DE VISME ont, vers la même époque (*C. R. de la Soc de biol.*, 9 nov. 1907) publié une technique analogue. De plus, nous avons exposé nos modes d'expérimentation en détail dans un Mémoire écrit en collaboration avec notre maître M. G. GUILLAIN en janvier 1908 (*Arch. de médecine expér. et d'anat. path.*, janv. 1908, n° 1). Ce procédé, au reste, avait été déjà, nous l'ignorions à cette époque, préconisé par M. Parant avec cette variante que, dans ce dernier cas, la fumée de tabac passait au travers d'un tube de Liébig à boules.

D'ailleurs la méthode de MM. FLEIG et DE VISME présente, à notre avis, plusieurs désavantages. De prime abord, elle paraît se rapprocher des conditions de l'intoxication humaine. Nous lisons, en effet, dans la note publiée par ces physiologistes qu'ils expérimentent sur « la fumée en nature et ses produits de condensation ou ses produits de dissolution dans divers liquides tels que la salive, l'eau salée physiologique, le sérum sanguin ou le sang, l'alcool, l'éther. Plusieurs de ces liquides pris comme véhicules sont par eux-mêmes toxiques et il semble difficile, dès lors, de faire le point de départ dans les symptômes observés entre ceux qui prennent leur origine dans l'intoxication par le tabac et ceux qui sont dus à la toxicité propre du véhicule. La même objection peut s'appliquer à plusieurs expériences de ces auteurs, expériences portant sur des animaux probablement chloralosés.

(2) GEBROWSKY, Contribution à l'étude de l'influence de la fumée de tabac sur les vaisseaux sanguins ; *Rousski Vrach*, 10 février 1907, anal. in *Sem. Méd.*, 1907, p. 224.

ble. De plus, vu les accidents déterminés chez nos animaux par le titre de nos produits, le degré de saturation auquel s'élève la dissolution dans la technique de Gebrowsky nous semble trop fort.

Ce liquide dit « eau de fumée » ou mieux encore « dissolution aqueuse de fumée » a été injecté au lapin (voies veineuse et sous-cutanée), au cobaye (voie sous cutanée) et à la souris blanche. Nous ne dirons que peu de mots touchant ce dernier animal, sa sensibilité au poison nous l'ayant fait bientôt écarter de nos expériences. Au reste, la toxicité du produit d'une manière générale paraît aussi grande chez les animaux que celle des macérations. C'est ainsi que l'injection intra veineuse d'un centimètre cube de la dissolution aqueuse de fumée détermine chez le lapin une série d'accidents convulsifs auxquels fait place une asthénie profonde : l'animal demeure tantôt couché sur le flanc, tantôt affaissé sur le sol, les pattes étendues pendant quelques minutes. Il se relève alors, mais sa marche est hésitante, désordonnée et souvent on note l'existence d'une parésie passagère du train postérieur. Cette asthénie se retrouve beaucoup moins accusée chez le cobaye quand l'injection a été pratiquée sous la peau. Contrairement à l'opinion de Gebrowsky pour lequel cette méthode n'aurait aucun retentissement sur l'état général, nous avons fréquemment noté un amaigrissement rapide de nos animaux.

Les avantages de la technique des dissolutions aqueuses de fumée sont grands ; elle se rapproche des conditions de l'intoxication humaine, mais elle est encore imparfaite et deux objections peuvent lui être faites : l'une relevant du fonctionnement de l'appareil ; l'autre, et c'est de beaucoup la plus importante, du liquide de dissolution.

1^o Malgré les soins qu'on puisse apporter au règlement de l'appareil et à l'ouverture limitée du robinet commandant la trompe à eau, il est évident que le tirage de la pipe s'effectue beaucoup plus vite que par la bouche ; d'où une rapidité de combustion du tabac qui n'existe pas en réalité. Or, la lenteur même de cette combustion est la condition nécessaire à la production d'oxyde de carbone, et nous avons vu plus haut que certains auteurs voyaient dans ce gaz la cause même de tous les accidents du tabagisme.

C'est dire que dans notre méthode l'empoisonnement oxycarbone surajouté chez l'homme à l'empoisonnement tabagique fait défaut.

2° Mais il est une objection beaucoup plus forte : certains corps contenus dans la fumée du tabac sont (peut-être sont-ce les plus redoutables) éminemment volatils et par suite disparaissent très rapidement de la dissolution quelques précautions qu'on prenne. D'autre part, certains produits de la combustion du tabac sont insolubles dans l'eau ou ne s'y dissolvent pas complètement ; le fait est mis facilement en évidence par le dispositif suivant : nous avons interposé entre le flacon et la trompe à eau trois ballons contenant respectivement cinq centimètres cubes d'alcool à 90°, de glycérine et d'éther et l'appareil a été mis en marche dans les conditions ordinaires. Bientôt chacun des liquides renfermés dans les ballons prit une belle teinte jaune brunâtre. Bien que l'éther et l'alcool à 90° tuent la souris blanche de 1/4 à la dose de centimètre cube, nous avons pu noter la rapidité plus grande de la mort chez ces animaux comparativement à des témoins (souris 27, 28, 29 et 30). Quant à l'extrait glyciné à la dose de 1/4 de centimètre cube, il n'amena que l'immobilité de l'animal pendant dix minutes. La dose d'un centimètre cube provoqua d'abord du tremblement puis de violentes convulsions, le coma et la mort en un quart d'heure ; la souris témoin n'accusa aucune réaction (souris 31 et 32). Ainsi donc la dissolution aqueuse de fumée ne contient pas tous les corps produits par la combustion du tabac. Il en est certains que nous pouvons appeler « produits de seconde main » qui font défaut.

Toutes ces objections nous ont conduit à proposer une autre technique : *les insufflations de fumée*. La méthode est des plus faciles ; on se sert d'un tube de verre effilé à l'une de ses extrémités, et à celle-ci par un raccord on adapte le pavillon de Pravaz. L'animal étant choisi, on fait aisément par quelques mouvements de diduction imprimés à l'aiguille, un léger décollement de la peau. Il est dès lors aisé d'insuffler dans cette loge la fumée du tabac expérimenté, cette méthode des plus simples a été essayée d'abord sur quelques cobayes :

Le **cobaye 6**, du poids de 380 grammes, à la suite d'une première insufflation devient dyspnéique passagèrement. Avec la seconde insufflation pratiquée deux minutes après la première, la dyspnée reparait. Il en est de même après la troisième insufflation : la bête semble stupéfiée, somnolente et sa marche est pénible. Ces phénomènes se montrent à nouveau les jours suivants : une fois même au cours d'un accès de dyspnée extrême survient un tremblement fort marqué, prédominant surtout dans l'avant-train durant 20 minutes, avec quelques accalmies.

Le **cobaye 13**, du poids de 360 grammes, ne présente à la suite des insufflations qu'une légère dyspnée, sans troubles de la motilité et cette dyspnée ne se retrouvait même pas chez un autre cobaye (**cobaye 14**) du poids de 400 grammes

Vu les difficultés éprouvées dans les insufflations, difficultés tenant à l'épaisseur de la peau de l'animal, cette technique n'a pas été continuée sur le cobaye. La souris se prête par contre à cette variété d'intoxication et les accidents qui apparaissent chez elle à la suite d'insufflations de fumée doivent bien être rapportés au tabac. Nous nous en sommes assurés à plusieurs reprises en insufflant dans les mêmes conditions soit de l'air (souris 3, 13, 16 et 17) ; soit de la fumée de foin (souris 13, 18 et 19) ; aucun accident ne survint.

En raison de la susceptibilité particulière de l'animal à l'intoxication tabagique, il est préférable de ne faire les insufflations que tous les trois ou deux jours au plus et de ne point répéter ces insufflations de suite, une pratique contraire exposant à des morts rapides. C'est ainsi que les premiers essais de notre technique ont été la cause de deux morts après une seule séance — une mort après trois séances et une autre après six séances.

Les réactions auxquelles les insufflations donnent lieu sont des plus marquées, mais varient suivant le tabac employé. Nous en avons déjà donné la description antérieurement dans un Mémoire écrit en collaboration avec M. Guillaïn (1) : « Après la première insufflation, la souris est très dyspnéique et demeure immobile durant quatre à cinq minutes. Puis tout se calme l'animal se remet à marcher mais lentement.

« Lors de la dernière insufflation, la souris redevient d'abord

(1) GUILLAIN et GY, *loc. cit.*

immobile durant une demi-minute. Bientôt apparaît un tremblement qui augmente de plus en plus ; des tressautements surviennent auxquels succèdent des convulsions. Celles-ci sont très violentes, généralisées : tout le corps de l'animal est très secoué ; les yeux sont clos, la queue est raidie. Parfois la souris saute à quelques centimètres de hauteur, souvent elle se roule sur elle-même. Cette phase dure environ deux minutes. Peu à peu, le tremblement réapparaît d'abord continu, ensuite intermittent, sollicité par une excitation quelconque, le bruit par exemple. Le tremblement persiste parfois une demi-heure. L'animal alors redevient immobile, très dyspnéique et l'on note fréquemment une parésie passagère du train postérieur.

On conçoit, d'après cette courte description, combien délicate est la technique des insufflations. Son principal intérêt est de donner lieu à une véritable intoxication par tous les corps résultant de la combustion du tabac, mais elle offre le grand désavantage de ne pouvoir être utilisée sur les grands animaux comme le lapin.

Nous avons été amenés ainsi à proposer la méthode *des atmosphères de fumée*. Cette technique est des plus simples et plusieurs dispositifs ont été imaginés par nous pour la rendre pratique. Nous les passerons rapidement en revue.

I. — On prend un très large flacon dont la fermeture est assurée le plus possible par une plaque de liège, celle-ci est perforée de trous par où passent trois tubes de verre s'adaptant exactement aux parois de chaque orifice. Deux de ces tubes sont de calibre égal ; l'un d'eux qui gagne la partie inférieure du flacon est relié à une forte pipe ; l'autre, dont l'extrémité inférieure ne dépasse pas la partie supérieure du flacon, est mis en relation avec une trompe à eau ; enfin le troisième tube, de calibre sensiblement supérieur à celui des autres tubes, dit tube d'aération, est fermé par un tampon de coton modérément serré ou mieux par un robinet. Dès lors, il est aisé de comprendre le fonctionnement de l'appareil : l'animal étant placé dans le flacon, la pipe étant allumée et sa combustion entretenue par la trompe à eau, la fumée arrive dans le bocal et se mélange à l'air, puis elle est aspirée par le tube de sortie. Il est facile de régler l'appareil :

- a) En ouvrant plus ou moins le robinet de la trompe à eau ;
- b) En enfonçant plus ou moins le tube d'aération dans le flacon ;
- c) En tassant plus ou moins le coton contenu dans ce tube, d'où l'accès de l'air est rendu plus difficile. Si ce tube est muni d'un robinet, le réglage est d'autant plus commode.

L'appareil ainsi constitué fonctionne d'une façon continue. On peut l'utiliser différemment. Quand l'atmosphère du flacon semble contenir en proportion suffisante de la fumée, il suffit de placer une pince sur chaque raccord, et d'enlever une quantité plus ou moins grande de coton du tube d'aération. Le unique défaut de ce dispositif est son volume et partant la difficulté de son réglage. Aussi avons-nous imaginé un autre procédé.

II. — Un bocal de grandes dimensions (0 m. 30 $\times$ 0 m. 30) est fermé par une large plaque de liège. Dans celle-ci passent deux tubes : l'un très large (tube d'aération), l'autre de calibre plus réduit est relié à une soufflerie de thermocautère. Dans le récipient où l'animal est placé, on pend à l'aide de fils une ou plusieurs cigarettes brûlant par elles-mêmes et que l'on trouve aisément dans le commerce. La soufflerie du thermocautère sert précisément à renouveler l'atmosphère.

III. — Le dispositif le plus simple nous a été fourni par l'emploi d'une couveuse artificielle ; aussi est-ce en dernier ressort à ce procédé que nous nous sommes arrêté. Voici la façon dont nous procédons : les animaux (lapins, cobayes et souris) sont placés dans la partie supérieure de la couveuse formant cage ; ils reposent sur un grillage. Le réservoir d'eau chaude est supprimé et en son lieu et place sont disposées en différents points plusieurs cigarettes allumées et brûlant spontanément. Le tirage est assuré par le couvercle de verre légèrement soulevé de manière à permettre à la fumée de s'échapper.

Nous avons ainsi réalisé, croyons-nous, chez les animaux une intoxication se rapprochant beaucoup de celle qu'on observe communément chez l'homme. Les lapins, cobayes et souris séjournaient en moyenne deux heures dans l'appareil et nous avons pu constater chez eux, en particulier chez la souris et le lapin

une asthénie très marquée qui les rendait incapables de réagir à une excitation quelconque.

Gebrowsky (1), employant une méthode analogue, place ses animaux dans une cloche pendant huit heures chaque jour et les soumet à la fumée de 25 grammes de tabac, la cloche étant ventilée après chaque cigarette. Il note pendant la première semaine de recherches, de l'excitation, de la dyspnée avec production de mucus nasal abondant. Puis l'accoutumance se fait ; les mouvements deviennent plus lourds et les animaux présentent de l'anorexie. Chez tous, on relève un amaigrissement progressif ; cette dernière constatation est à opposer aux précédentes conclusions du même auteur concernant les injections de dissolutions aqueuses de fumée : l'état général de ses lapins se maintenait et on n'observait chez eux aucun dépérissement (2).

Telles sont les différentes méthodes utilisées au cours de notre travail. Elles ont été poursuivies avec des tabacs de diverses provenances : Citons particulièrement le Caporal ordinaire, le Maryland, l'Orient de la Régie française, un tabac russe et deux variétés importées d'Egypte. Enfin l'étude des tabacs dits dénicotinisés vue plus loin a porté sur deux espèces, le caporal doux de la Régie française, le tabac désintoxiqué par le procédé du Dr Parant. Nous exposerons plus loin quels furent les résultats qui découlent de nos expériences, mais auparavant il est nécessaire d'indiquer quelles techniques histologiques nous avons suivies et les raisons qui ont fait choisir telle ou telle d'entre elles.

La vulnérabilité des éléments anatomiques est si grande que

(1) GEBROWSKY, Sur l'action de la fumée de tabac donnée aux animaux en inhalations, *Rousski Vrach*, 29 mars 1908.

(2) Tout récemment Robinson a utilisé comme technique les injections d'extrait fluide de tabac persan (tumbeki) chez des chiennes et des chattes. Nous ne pouvons porter un jugement sur cette méthode, mais il semble qu'ainsi l'on s'écarte du but de l'expérimentation qui doit tendre autant que possible à se rapprocher des conditions mêmes de l'intoxication humaine (ROBINSON, De la prétendue action abortive du tabac, *Acad. Sciences*, séances des 14 et 21 septembre 1908 ; anal. in *Sem. méd.*, n° 40, 30 septembre 1908, p. 480).

la nécessité d'un bon fixateur s'impose. Ne voyons-nous pas dans les travaux d'histo-pathologie datant de quelques années, décrites des lésions symptomatiques, croyait-on, d'intoxication ou d'infection expérimentales, en réalité, véritables artifices de préparation. C'est un point sur lequel Fischer a insisté à juste titre, il a montré dans une série de recherches quels aspects variés pouvait prendre un même protoplasma sous l'influence non seulement de fixateurs différents, mais même avec le même fixateur plus ou moins dilué. Or, la liste des agents fixateurs offerts à l'histologiste est longue; d'où le besoin de procéder parmi eux au choix d'un liquide présentant des avantages sérieux, en regard d'inconvénients minimes. Déjà plusieurs anatomo-pathologistes, désireux de faire de la cytologie fine, avaient étudié ce point d'importance primordiale; parmi eux nous citerons plus spécialement Castaigne et Rathery (1), Rathery (2), Noël Fiessinger (3).

Tout le monde est d'accord pour éviter l'emploi de l'alcool, que l'on utilise l'alcool absolu ou des alcools de degré de plus en plus fort. Aussi en dehors du système nerveux avons-nous rejeté ce fixateur de notre technique.

Nous avons également écarté l'usage du formol à 10 0/0, à 5 et même à 1 0/0 (en prenant pour point de départ le formol du commerce). Ce liquide provoque la chute des cellules, la fusion de leur protoplasma en une seule masse où seuls les noyaux paraissent nets.

Pour les mêmes raisons, avons-nous rejeté le liquide de Kleinenberg (acide picro-sulfurique); le liquide de Bouin (formol, acide acétique, acide picrique, sublimé). Nous ne parlerons pas du sublimé acétique, du liquide de Muller, du liquide de Zenker (bichlorure de mercure, bichromate de potasse sulfate de soude). Ces fixateurs donnent lieu souvent à une chute partielle des épithéliums glandulaires et favorisent mal la coloration des noyaux.

(1) CASTAIGNE et RATHERY, Lésions expérimentales du rein, *Archives de méd. experim. et d'anat. pathol.*, 1902, p. 399; Les lésions du rein par le sublimé, *Archives de méd. experim. et d'anat. pathol.*, mai 1908, n° 3, p. 297.

(2) RATHERY, *Le tube contourné du rein*, th. Paris, G. Steinheil, 1905.

(3) N. FIESSINGER, Les lésions cellulaires dans les cirrhoses biveineuses du foie, *Archives de méd. experim. et d'anat. pathol.*, mai 1908, n° 3, p. 312.

De l'avis de MM. Castaigne et Rathery, les réactifs à base d'acide osmique constituent des liquides propres à l'histologie fine, qu'il s'agisse d'acide osmique à 1 0/0, de liquide de Flemming (chromo-osmique), de liquide de Laguesse ou de liquide de Podwysowski (sublimé chromo-acéto-osmique) ou de liquide d'Hermann (platino-chromo acéto-osmique). « Le noyau, disent ces auteurs, est extrêmement différencié et on peut étudier tous les détails de sa structure. » Malheureusement le protoplasma est altéré en certaines portions du tissu considéré et fréquemment l'histologie fine des cellules glandulaires montre une absence de granulations protoplasmiques et parfois « un état vacuolaire », toujours artifice de préparation pour les auteurs précités ainsi que pour Renaut et Hortolez, quelquefois d'ordre pathologique suivant Cornil et Brault.

Fiessinger rejette l'emploi du mélange de Van Gehuchten modifié par Sauer (alcool absolu, chloroforme, acide acétique glacial) préconisé par MM. Castaigne et Rathery. Ce liquide comme du reste les fixateurs au sublimé et les fixateurs au formol exposerait aux rétractions des cellules, d'où leur condensation et un aspect granuleux qui ne répond pas à la réalité des faits. Il recommande particulièrement l'usage des préparations osmiquées, celles-ci « rétractent peu, fixent énergiquement et accusent très nettement toute la structure du noyau ». Par contre leur faible pouvoir de pénétration est un inconvénient assez sérieux.

De tous les fixateurs essayés, et dont aucun n'est à l'abri de la critique, nous en avons retenu plusieurs :

a) L'alcool nous a servi uniquement pour le système nerveux suivant une technique indiquée plus loin.

b) L'acide osmique à 1 0/0 de lavage à l'eau courante pendant 24 heures et passage dans l'alcool à 90°.

c) Le mélange de Lindsay :

Bichromate de potasse	à 2,5 0/0 70 cent. cubes.	
Acide osmique	à 1 0/0 10	—
Bichlorure de platine	à 1 0/0 15	—
Acide acétique cristallisé	5	—

d) Le liquide de Dominici nettement supérieur à tout autre fixateur suivant l'opinion de R. Duval.

Sublimé à saturation. 100 parties
Ajouter au moment de l'utiliser :

1° De la teinture d'iode récente, goutte à goutte, jusqu'à l'obtention d'une belle couleur vieux rhum. En cas de formation de précipité par excès d'iode, il convient de filtrer :

2° Formol du commerce à 40 0/0 12 parties

Il n'est pas rare de voir le liquide s'éclaircir une heure après sa préparation. Il est alors bon d'ajouter de nouveau quelques gouttes de teinture d'iode.

Nos liquides de fixation étant indiqués, voici comment nous procédions : l'animal, cobaye, lapin, souris, étant sacrifié par les procédés habituels, était immédiatement autopsié. Lorsque l'animal était trouvé mort, le fait était soigneusement noté dans l'observation et l'on en a tenu compte et fait des réserves lors de la lecture des coupes. Chaque organe (rein, foie, myocarde, poumon, etc.), après avoir été pesé, étant placé sur du liège, on prélevait dans chacun d'eux à l'aide d'un rasoir fraîchement aiguisé de fines tranches qui étaient aussitôt déposées dans les différents liquides en soulevant les pièces avec un fil de platine pour éviter tout traumatisme. Ajoutons que plusieurs fixateurs étaient employés concurremment. Une exception était faite pour les capsules surrénales dont la fragilité extrême à l'état frais n'aurait pas résisté à la section : l'une était placée dans le mélange de Lindsay, l'autre dans le liquide de Dominici et ultérieurement chacune était débitée en plusieurs fragments.

La technique histologique variait suivant chaque fixateur :

Les pièces placées dans le liquide de Dominici y demeuraient cinq ou six heures et étaient mises ensuite dans l'alcool à 70° où elles restaient jusqu'à leur inclusion ;

Les pièces déposées dans l'acide osmique à 1 0 0, ou dans le liquide de Lindsay, étaient mises à l'étuve à 37° pendant 24 heures, lavées à l'eau courante un temps égal et finalement placées dans l'alcool à 90°.

Les fragments d'organes passaient alors par la série des alcools, les mélanges xylol-paraffine, séjournaient un temps variable à l'étuve à 37° dans le xylol-paraffine à saturation, puis après être restés une demi-heure dans la paraffine à 49°, ils étaient inclus et prêts à être coupés.

L'alcool nous a servi uniquement à la fixation du système nerveux : la calotte crânienne enlevée, on détachait à l'aide de fins ciseaux ou d'un rasoir de petits fragments des hémisphères qui étaient immergés dans l'alcool à 70° pendant 24 heures et le lendemain transportés dans l'alcool absolu. L'inclusion se faisait dans la paraffine en vue de la méthode de Nissl.

Les coupes étaient collées au liquide de Mayer, séchées et colorées. Suivant le fixateur, on employait tel ou tel colorant.

Après le Dominici, l'hématéine-éosine.

- -orange.
- vert-lumière.
- Van Gieson.

Après le Lindsay, le Magenta-Benda.

- -Cajal.
- la safranine Benda.
- Cajal.

Nous ne nous étendrons pas sur la technique de ces colorants. Toutefois nous devons indiquer, à propos des pièces fixées dans le liquide iodo-chloruré-formolé, quelques points de pratique dus à l'obligeance de notre maître Dominici : chaque coupe est passée après xylol et alcools au Gram pour enlever le sublimé pouvant demeurer dans les tissus, puis après un nouveau passage à l'alcool à 90° et à l'eau, la préparation était plongée dans un tube de Borrel contenant de l'hématéine concentrée. Après un séjour variable de cinq à dix minutes (il est bon de surcolorer), la lame est virée à l'eau. Quand ce virage est suffisamment effectué, elle est lavée à l'alcool à 90°, rapidement à la teinture d'iode qui éclaircit la préparation et baignée de nouveau d'alcool à 90° qui enlève toute l'iode restante. Quand l'alcool n'est plus teinté en jaune, il ne reste plus qu'à colorer la coupe à l'éosine, au Van Gieson ou au vert-lumière.

Par ces différentes techniques, nous avons pu mettre en évidence un certain nombre de lésions que nous allons exposer.

CHAPITRE III

INTOXICATION TABAGIQUE AIGUE

Il importait de suite au début de ce travail d'établir quelle était la quantité de tabac suffisante à tuer un lapin, en un mot de déterminer l'équivalent toxique des tabacs employés dans le cours de nos expériences. Nous avons déjà vu plus haut la valeur toxique de la nicotine ; des comparaisons semblaient devoir être intéressantes à cet égard (1). Nos différents produits (macération, dissolution aqueuse de fumée) ont été injectés au lapin par voie veineuse. Nous avons d'abord essayé chez cet animal la voie intra-cérébrale, mais les résultats obtenus ont été inconstants, et si nous relatons ces derniers faits, c'est qu'ils donnent lieu néanmoins à quelques considérations. Le tabac examiné était le scaferlati ordinaire de la Régie ; nous l'avons utilisé concurremment avec divers tabacs dits dénicotinisés, dont nous avons également posé les équivalents toxiques. Ajoutons enfin que les produits employés au cours de ces recherches étaient tous de fabrication récente, par suite leur altération était pratiquement nulle. Voici d'abord quelques expériences touchant la toxicité du tabac caporal ordinaire par voie cérébrale :

Sur le **lapin 54**, du poids de 1.690 grammes, on injecte dans l'encéphale un quart de centimètre cube d'une macération fraîche de tabac à 10 0/0 ; l'aiguille de la seringue était enfoncée à une profondeur d'un demi-centimètre au niveau de la partie moyenne de la suture longitudinale, un peu en avant de la ligne biauriculaire, à quelques millimètres de la ligne médiane. Aussitôt après l'injection, l'animal redresse la tête, exécute deux tours sur lui-même et quelques convulsions cloniques apparaissent pendant 20 secondes environ. Le lapin tombe alors sur le flanc, les pattes postérieures allongées et le corps en arc de cercle, la tête en hyperextension ; l'inertie est complète. Cette phase dure une dizaine de minutes. L'animal

(1) Nous avons déterminé chez d'autres animaux souvent un empoisonnement suraigu, nous ne rapportons pas ici ces observations, nous contentant de les signaler plus loin.

alors essaie de se remettre sur ses pattes, il s'affaisse aussitôt et demeure immobile pendant une heure, la tête toujours dans la même position que précédemment. Le lendemain matin, il était trouvé mort dans sa cage.

Sur le **lapin 60**, du poids de 1.730 grammes, on injecte dans le cerveau un quart de centimètre cube de la dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Peu de résultats : l'animal prend une attitude catatonique durant quelques instants, mais n'a pas de convulsions. La mort ne survient que sept jours après, le poids étant tombé à 1.530 grammes.

Sur le **lapin 53**, du poids de 1.850 grammes, on injecte dans le cerveau deux gouttes d'une dissolution à 1 0/0 de nicotine purifiée. Cette injection est bien supportée, l'animal légèrement dyspnéique demeure immobile.

Cinq minutes après, par la même voie, le lapin reçoit un quart de centimètre cube de la même préparation ; aussitôt apparaissent des mouvements rythmés se faisant dans les muscles du cou, d'où des oscillations régulières de la tête ; le train postérieur allongé est immobile : cette période dure 30 secondes. L'animal se roule alors plusieurs fois sur lui-même, puis se couche sur le flanc et pendant une minute et demie la dyspnée est extrême, l'opisthotonos des plus marqués. Le lapin essaie de se redresser, mais les pattes postérieures allongées refusent tout service, et quand elles peuvent être ramenées sous le corps, les pattes antérieures se mettent en abduction très nette. Une heure après l'injection, l'animal était à la même place, comme stupéfié par le toxique.

La mort immédiate de nos animaux n'ayant pu être déterminée, contre notre attente, par les injections intra-cérébrales de nos solutions aux doses auxquelles elles étaient préparées, nous avons cherché à établir leur pouvoir toxique par voie veineuse :

Le **lapin 43**, du poids de 2.150 grammes, reçoit dans la veine marginale de l'oreille un centimètre cube d'une macération fraîche de tabac ordinaire à 10 0/0, successivement à cinq minutes d'intervalle. Les deux premières injections ne donnent lieu qu'à un court accès de dyspnée durant trois minutes.

La troisième injection, outre une polypnée, fait naître pendant quelques secondes environ de violentes convulsions ; les yeux sont hagards, puis l'animal s'affaisse sur le sol, les pattes antérieures en croix, mais bientôt il se redresse.

Ces convulsions ne reparaissent pas après trois autres injections de un centimètre cube pratiquées dans les mêmes conditions ; seule se montre passagèrement de la dyspnée.

Le **lapin 21**, du poids de 1.735 grammes, reçoit dans la veine marginale de l'oreille d'abord un centimètre cube d'une macération de tabac capo-

ral ordinaire à 20 0/0. Les injections sont pratiquées à cinq minutes d'intervalle.

Première injection : aussitôt convulsions généralisées, passagères, auxquelles fait suite une paralysie complète ; tout cesse en quatre minutes.

Deuxième injection (1/2 cent. cube) : asthénie profonde ; l'animal dyspnéique se couche sur le flanc.

Une troisième et quatrième injections pratiquées dans les mêmes conditions ne provoquent plus de convulsions, mais seulement une résolution complète des membres.

L'animal meurt 10 jours après, son poids étant tombé à 1.265 grammes.

Le lapin 15, du poids de 1.835 grammes, reçoit dans la veine marginale de l'oreille deux centimètres cubes de la macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Aussitôt l'animal se renverse en arrière, la respiration est fort lente, seulement toutes les 4 ou 5 secondes, et extrêmement pénible, la gueule étant ouverte, les yeux sont vitreux ; pendant 4 minutes, la mort est apparente. A ce moment, quelques trémulations fibrillaires apparaissent dans les extrémités des pattes antérieure et postérieure droites, puis tout mouvement cesse définitivement. La mort est réelle en huit minutes.

Le lapin 73, du poids de 1.490 grammes, reçoit dans la veine marginale de l'oreille deux centimètres cubes de la macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Aussitôt apparaissent des convulsions cloniques et toniques durant une demi-minute ; la dyspnée est extrême et bientôt la mort survient dans le coma en deux minutes.

Le lapin 68, dont l'observation est rapportée plus loin, succombe dans les mêmes conditions.

De ces expériences, nous pouvons conclure que le tabac n'a pas un pouvoir toxique égal à celui de la nicotine. Bien qu'elle ait été exagérée, la toxicité de cet alcaloïde est de beaucoup supérieure ainsi que le démontrent les faits exposés au début de ce travail. A l'appui de cette opinion, nous pouvons encore invoquer l'expérience suivante : Deux moineaux sensiblement de même poids reçoivent dans le bec l'un une goutte de nicotine pure, il tombe foudroyé ; le second une macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; l'oiseau continue d'abord de voler un quart de minute, puis il pousse des cris, devient immobile, il se renverse lentement en arrière : la dyspnée est alors extrême, mais tous ces phénomènes durent à peine deux minutes.

La quantité suffisante pour déterminer la mort d'un lapin, du poids moyen de 1.500 grammes, par voie veineuse est de 2 centimètres cubes d'une macération de tabac à 20 0/0. Antérieurement à nos recherches, Adam et Lesage (1), voulant fixer la dose toxique de jus de tabac, ont donné des chiffres beaucoup plus élevés que les nôtres : un quart de centimètre cube par voie veineuse tuerait un kilogramme de tabac. Nous ne pouvons comparer ces résultats aux nôtres, les produits injectés étant dissimilaires.

Par contre, dans des expériences postérieures aux nôtres, M. Lesieur (2), voulant établir la toxicité comparée des tabacs scaferlati ordinaire et désintoxiqués, est arrivé à des conclusions sensiblement analogues aux nôtres en employant les mêmes macérations au même titre et en utilisant la voie veineuse : pour tuer un kilogramme de lapin, il lui a fallu en chiffres ronds un gramme de macération.

Point important à signaler, la dose mortelle doit être administrée d'emblée ; en agissant autrement, les effets ne sont pas les mêmes, l'animal survit pendant quelques jours et peut avoir néanmoins reçu une quantité double de la dose mortelle habituelle. Il semble qu'il y ait là une sorte d'accoutumance rapide dont plusieurs de nos lapins nous ont fourni la preuve (lapins 21 et 43). Pour la même dose donnée, l'animal n'offre plus les mêmes réactions ; celles-ci sont émoussées. Les corps rentrant dans la composition du tabac, la nicotine en particulier, ont en effet une véritable élection pour le système nerveux. Ce sont, a-t-on remarqué depuis longtemps, des convulsivants. Chaque cellule nerveuse étant normalement chargée d'une certaine quantité d'influx (de nature encore inconnue), étant à un certain potentiel, ces corps provoquent brusquement une décharge, une véritable chute de potentiel (d'où ces phénomènes toniques et cloniques qui marquent la première phase de l'intoxication aiguë). On comprend dès lors que si la mort n'est pas survenue d'emblée, le névraxe épuisé ne

(1) ADAM et LESAGE, Sur les jus de tabac riches en nicotine, *Rev. de Méd. vétérinaire*, VI, 15 avril 1899, p. 217.

(2) LESIEUR, *loc. cit.*

puisse répondre à une nouvelle dose du poison par les mêmes réactions convulsives.

Cette affinité de la nicotine et d'une façon générale des corps contenus dans le tabac pour l'encéphale a été mise en évidence par nous dans des recherches inspirées par l'expérience classique de Wassermann et Takaki (1) touchant la toxique tétanique. Nous avons déterminé d'abord la mort de plusieurs souris blanches avec une solution de nicotine à 1 0/0, une macération de tabac ordinaire à 20 0/0, une dissolution aqueuse de fumée de ce même tabac au même titre. Puis nous avons broyé de la substance cérébrale de lapin sain dans une quantité double de chaque excipient et nous avons eu ainsi entre les mains, après avoir exprimé soigneusement la pulpe obtenue à travers un linge fin, des extraits liquides de matière cérébrale et de toxique qu'il nous était facile d'injecter à des animaux témoins. Voici le détail de ces recherches :

La **souris 33** reçoit sous la peau du dos un quart de centimètre cube d'une solution à 2 0/0 de nicotine ; aussitôt éclatent des convulsions toniques, puis cloniques, opisthotonos extrême ; dyspnée profonde et mort en 15 secondes.

La **souris 37** reçoit sous la peau du dos un demi-centimètre cube d'extrait filtré, résultant du broyage de 2 grammes de substance cérébrale de lapin dans 4 grammes d'une solution de nicotine purifiée à 2 0/0. L'animal trotte d'abord régulièrement, mais peu à peu la marche se ralentit, devient saccadée. La queue se raidit ainsi que les pattes. Ces phénomènes occupent les deux premières minutes qui ont suivi l'injection. Subitement, pendant dix minutes, se montrent des convulsions généralisées, s'espacant à la longue. La souris repose sur le flanc, les pattes sont étendues et la queue toujours raide, mais la bête est toujours en imminence de convulsions comme le font voir les tressautements qui reparaissent dès qu'on touche le corps. Peu à peu cette hyperexcitabilité se calme. La souris demeure ainsi les yeux ouverts, quelquefois encore secouée d'un léger tremblement. Après une demi-heure, l'état est toujours stationnaire, l'immobilité reste absolue et 55 minutes après l'injection la mort survient.

(1) WASSERMANN et TAKAKI, Ueber eine neue Art von kunstlicher Immunität. Ueber Tetanus-antitoxische Eigenschaften des normalen Centralnervensystem, *Berlin, klin. Wochens.*, 3 janvier 1898.

La **souris 35** reçoit sous la peau du dos un demi-centimètre cube d'une macération de tabac ordinaire à 10 0/0. Aussitôt l'animal est pris de tremblement qui s'exagère de plus en plus ; il tombe rapidement sur le flanc, des convulsions apparaissent dans les quatre membres et la mort arrive en deux minutes.

La **souris 38** reçoit sous la peau du dos un demi-centimètre cube d'extrait filtré résultant du broyage de 2 grammes de substance cérébrale de lapin dans 4 grammes de macération de tabac ordinaire à 10 0/0. Il est 6 heures du soir : l'animal, d'abord immobile durant une demi-minute, est bientôt secoué de tremblement de plus en plus grand qui aboutit après une minute à de véritables convulsions. Celles-ci sont passagères, mais entrecoupées d'accalmies où la souris se remet sur ses pattes et tremble à nouveau. Finalement, elle reste couchée sur le flanc, les pattes et la queue toujours agitées de quelques tressautements.

7 heures du soir : même état.

10 heures du soir : l'animal paraît épuisé, les mouvements sont de moins en moins marqués.

9 heures du matin : la souris est dans une profonde asthénie, mais quelques secousses apparaissent encore à de très rares intervalles.

11 h. 1/2 du matin, la mort survient.

La **souris 34** reçoit sous la peau du dos un demi-centimètre cube d'eau de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Cette injection est aussitôt suivie d'agitation et de tremblement. La démarche devient spasmodique et finalement apparaissent de violentes convulsions durant cinq minutes. La mort apparaît en une demi-heure, alors que les pattes postérieures sont étendues et la queue rigide.

La **souris 39** reçoit sous la peau du dos un demi-centimètre cube de l'extrait filtré résultant du broyage de 2 grammes de substance cérébrale de lapin dans 4 grammes de dissolution aqueuse de fumée de tabac ordinaire à 20 0/0

L'expérience est faite à 6 h. 1/2 du soir. L'animal n'offre d'abord aucune réaction apparente. Deux minutes après cette injection, au cours de la marche, les yeux deviennent exorbitants (1) et des convulsions fort violentes, étendues aux quatre membres, éclatent qui occasionnent des sauts de plusieurs centimètres de hauteur. La tête est en hyperextension, le corps en opisthotonos. Cette crise ne dure que quelques secondes. La souris très dyspnéique redevient immobile, mais de temps à autre apparaissent

(1) Cette protrusion oculaire constatée plusieurs fois par nous n'est pas spéciale à l'intoxication nicotinique ; elle se rencontre également dans l'empoisonnement aigu par la cocaïne et par la strychnine (ROGER).

quelques tressautements. A 7 heures, les convulsions ont cessé définitivement, la dyspnée est très atténuée, mais l'animal demeure en place quoique non paralysé, car si on le soulève, il remue les pattes.

A 9 heures du soir, l'état est stationnaire.

Le lendemain matin à 9 heures, l'immobilité persiste, la queue rigide, les pattes légèrement arquées.

Aucun phénomène nouveau n'apparaît jusqu'à la mort qui arrive le 29 janvier à 9 h. 1/2 du matin, c'est-à-dire 39 h. 1/2 après l'injection.

Il découle de ces expériences que la substance cérébrale paraît fixer les principes toxiques, en particulier la nicotine, contenus dans le tabac. La mort est survenue dans les deux séries d'animaux sans doute par suite de quantités insuffisantes de substance nerveuse destinées à neutraliser les poisons. Nul doute qu'en administrant une plus forte dose de matière cérébrale on ne soit arrivé complètement à détruire les effets nocifs du tabac. Notre technique en effet a été quelque peu différente de celle employée par Wassermann et Takaki. Ceux-ci se servaient d'un cerveau entier de lapin neuf émulsionné dans 20 centimètres cubes d'eau physiologique stérile et faisaient ensuite des mélanges. Nous avons au contraire broyé directement deux grammes de substance nerveuse dans le double du liquide dont nous voulions éprouver la toxicité. Marie (1) rapporte à propos du fait de Wassermann et Takaki une expérience sur la toxine tétanique qui démontre bien que seule la quantité insuffisante de matière cérébrale renfermée dans nos liquides injectés est la raison pour laquelle nous n'avons pas eu un résultat définitif.

Il faut donc admettre que la substance nerveuse fixe une certaine quantité du corps toxique en présence duquel elle est mise quand celui-ci a une certaine affinité pour elle. Ce phénomène d'abord uniquement démontré pour la toxine tétanique a été depuis constaté pour une foule d'autres et même pour quelques alcaloïdes (Metschnikoff). Toutefois comme l'indique tout récemment Claudio Fermi (2), le pouvoir immunisant de la substance

(1) MARIE, Recherches sur les propriétés antitétaniques des centres nerveux de l'animal sain, *Annales Institut Pasteur*, 1878, t. XII, p. 91.

(2) CLAUDIO FERMI, Sull'azione immunizzante della sostanza cerebrale di vari animali e sul potere immunizzante lissidica e battericida della colest-

cérébrale varie avec l'animal d'où elle provient. Il faut voir dans tous ces faits, contrairement à l'école allemande, une simple fixation du poison en cause par le tissu nerveux. C'est l'opinion de l'Ecole française avec Metchnikoff (1), Marie (2), Danysz (3), Besredka (4), Dmitriewsky (5).

A côté de l'intoxication massive que nous venons de voir se range une série de cas où la mort survint rapidement par suite de certaines conditions physio pathologiques que nous chercherons à établir à la fin de ce chapitre.

Pratiquement, sous la dénomination d'intoxication aiguë, nous rangerons tous nos animaux ayant succombé à moins de 15 injections ou séances d'insufflations en un temps de 15 jours (exception faite pour la *souris* 10 qui mourut en 17 jours), quelles qu'aient été l'espèce animale, la technique employée et la variété de tabac utilisée. Nous ne comptons naturellement pas dans ce groupe les lapins victimes d'intoxication massive. De plus, dans les expériences relatées plus loin, portant sur l'étude des tabacs dits dénicotinisés, nous verrons que plusieurs de nos animaux sont morts rapidement : leur observation est également en dehors de la question qui nous occupe actuellement. Voici sous forme d'un tableau le résumé de nos recherches :

rina e della licitina contra la rabbia, *Gazz. degli osped. e delle cliniche*, 14 juillet 1907, n° 84, p. 876.

(1) METCHNIKOFF, Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines, *Annales Institut Pasteur*, 1898, p. 81 et 263.

(2) MARIE, *loc. cit.*

(3) DANYSZ, Contribution à l'étude de la toxine tétanique sur la substance nerveuse, *Annales Institut Pasteur*, 1899, p. 156.

(4) BESREDKA, De la fixation de la toxine tétanique par le cerveau, *Annales Institut Pasteur*, 1903, p. 138.

(5) DMITRIEWSKY, Recherches sur les propriétés antitétaniques des centres nerveux de l'animal immunisé, *Annales Institut Pasteur*, 1903, p. 148.

NOS D'ORDRE	NATURE de L'ANIMAL	VARIÉTÉ du PRODUIT	TECHNIQUE	NOMBRE d'in- jections ou de séances d'insuf- flations	QUANTITÉ injectée ou insufflée	DURÉE de l'expéri- men- tation
1	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Macération 20 0/0 sous-cutané.	6	1 cc	6
25	Lapin	Idem	Idem Intra-veineux.	2	1 »	2
2	Lapin	Idem	Idem Intra-veineux.	10	1/2 »	10
1	Cobaye	Idem	Idem sous-cutané	3	1/2 »	3
2	Cobaye	Tabac importé d'Egypte (1 ^{re} var.)	Macération 20 0/0 sous-cutané.	9	1/2 »	9
4	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Dissolut. aqueuse fumée 20 0/0. In- tra-veineux.	13	1/2 »	13
3	Lapin	Tabac importé d'Egypte (1 ^{re} var.).	Idem sous-cutané.	10	1 »	10
5	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Macération 20 0/0 Intra-veineux.	11	1/2 »	11
2	Souris	Idem	Dissolut. aqueuse fumée 10 0/0	9	1/4 »	17
8	Souris	Idem	Macération 20 0/0.	1	1/4 »	—
9	Souris	Idem	Idem	1	1/4 »	—
10	Souris	Tabac importé d'Egypte (1 ^{re} var.).	Macération 20 0/0	1	1/4 »	—
11	Souris	Idem (2 ^e variété).	Idem	1	1/4 »	—
12	Souris	Tabac Maryland.	Idem	1	1/4 »	—
5	Cobaye	Idem	Idem sous cutané.	3	1 »	3
6	Cobaye	Tabac d'Orient français.	Insufflation fumée	4	3 »	4
20	Souris	Idem	Idem	1 séance	4 insuff.	—
21	Souris	Tabac caporal ordinaire.	Idem	1 séance	3 insuff	—
3	Souris	Tabac d'Orient (2 ^e variété).	Idem	3	3 —	3
23	Souris	Tabac caporal ordinaire.	Idem	2	1 —	8
26	Lapin	Idem	Gavage de dissol. aqueuse de fu- mée à 20 0/0	2 séances	10 cc	2
33	Lapin	Idem	Macération 10 0/0 sous-cutané.	6	1 »	7
35	Lapin	Idem	Idem	4	1 »	5
46	Lapin	Idem	Dissolut. aqueuse de fumée 20 0/0 sous-cutané.	6	1 »	8
47	Lapin	Idem	Idem	7	1 »	8

Soit au total 11 lapins,
4 cobayes,
10 souris.

De ces chiffres, il faut retrancher un cobaye (*le cobaye* 6 victime d'une embolie gazeuse) et un lapin (*lapin* 26) mort sans doute à la suite de l'introduction de quelques gouttes de la dissolution dans les voies aériennes lors du gavage. D'après le nombre de tous nos animaux en expérience, la mort s'est rencontrée pour le lapin dans 33 0/0 des cas ; pour le cobaye dans 23 0/0 ; pour la souris dans 66 0/0 ; ce dernier chiffre beaucoup plus élevé s'explique facilement par la sensibilité de l'animal au tabac.

Nous rapportons ci-dessous les plus intéressantes observations de nos sujets en expérience :

Le **lapin 2**, du poids de 1.755 grammes, reçoit le 23 mai 1907, dans la veine marginale de l'oreille, un demi-centimètre cube d'une macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Aussitôt l'animal pousse des cris, marche péniblement ; quelques légères secousses surviennent dans le train postérieur qui demeure un certain temps en hypotonie.

Le lendemain, 24 mai, l'injection répétée entraîne les mêmes conséquences que la veille, mais plus prononcées. Convulsions cloniques et toniques suivies de parésie surtout marquées dans le train de derrière.

Tous ces faits se reproduisent les jours suivants et les injections sont ainsi poursuivies quotidiennement jusqu'au 1^{er} juin, date où la mort survient en pleine crise convulsive avec cyanose du museau et dyspnée extrêmement prononcée.

Poids de l'animal : 27 mai, 1.550 grammes ; 1^{er} juin, 1.410 grammes.

L'examen histologique du foie du myocarde du rein donne lieu aux constatations suivantes :

Au niveau du rein, l'attention est attirée surtout sur les tubuli contorti : les noyaux des cellules de ces tubes ont bien pris la matière colorante et non d'une façon massive ; ils ne présentent aucune altération. Par contre, le protoplasma est fusionné partiellement. Les vaisseaux de plus sont fortement dilatés et cela d'autant plus qu'on se rapproche du hile du rein. Cette congestion ne se retrouve pas au niveau des glomérules, lesquels sont des plus nets, sans trace de sclérose ni d'exsudat entre le bouquet vasculaire et la capsule de Bowmann.

Le foie présente au niveau des espaces portes une infiltration embryonnaire très marquée qui tend à rejoindre la veine centrolobulaire. Cette infiltration répondant à un début de sclérose molle donne ainsi dans son ensemble à l'espace porte l'apparence d'une étoile. Le parenchyme hépatique lui-même n'offre pas d'altération cellulaire, mais les vaisseaux sont

très dilatés et par places, en plein tissu glandulaire, on constate l'existence de nappes sanguines, lésions analogues à celles rencontrées au cours d'injections de toxines microbiennes pratiquées chez un animal quelconque et ayant amené rapidement sa mort.

A l'examen du myocarde en certains points, sur les coupes colorées à l'hématéine-éosine, le myoplasme de la fibre musculaire prend la coloration par l'éosine d'une manière bien moins élective qu'en d'autres, mais on ne constate ni prolifération des noyaux du sarcolemme ni infiltration interstitielle.

Le cerveau n'offre à l'examen par la méthode de Nissl aucune altération susceptible de nous arrêter ; pas de pigmentation ; aucune figure de neuronophagie.

L'autopsie ne montre aucune lésion.

Le **lapin 4**, du poids de 1.805 grammes, reçoit le 27 mai 1907, dans la veine marginale de l'oreille, un demi-centimètre cube d'une dissolution aqueuse fraîche de fumée de tabac scaferlati à 20 0/0. Aussitôt l'animal tombe sur le flanc et est secoué de violentes convulsions surtout marquées dans le train antérieur, convulsions auxquelles succède passagèrement de la raideur des quatre membres, tous phénomènes durant une minute et demie.

Le 28 mai, à la suite de l'injection, le lapin demeure immobile puis survient un fort tremblement pendant une demi-minute.

Le 29 mai, l'injection est suivie de convulsions et l'animal présente pendant une minute une démarche ataxique.

Du 30 mai au 8 juin, les injections sont faites journellement, elles donnent simplement lieu à un tremblement passager. Ajoutons que depuis le 28 mai, il a une diarrhée abondante.

Le 8 juin, à la suite de l'injection, le lapin a de nouveau des convulsions très prononcées et accuse une dyspnée extrême.

Le 9 juin il est trouvé mort dans sa cage.

La courbe de poids de l'animal est la suivante : 27 mai, 1.805 grammes ; 30 mai, 1.620 grammes ; 4 juin, 1.600 grammes ; 9 juin, 1.590 grammes.

L'autopsie ne montre aucune lésion macroscopique.

L'examen histologique porte sur des fragments de foie, de rein, d'aorte, du cerveau et du myocarde.

Le foie présente surtout une dilatation vasculaire généralisée. Les capillaires, par suite de leur distension, semblent avoir disséqué pour ainsi dire les travées hépatiques. En certains points même, ils se sont rompus et il existe de véritables lacs sanguins d'étendue plus ou moins considérable. Le parenchyme n'a guère d'altérations propres, le noyau est bien coloré, le protoplasma cellulaire en général granuleux, mais par places on voit de petits amas composés de cellules rondes qui donnent l'impression de nodules infectieux. De plus, autour de certains espaces portes, il paraît y

avoir un très léger début de sclérose. Cette sclérose avec infiltration embryonnaire se retrouve tant autour des canaux biliaires que des vaisseaux de l'espace porte. Rien ne permet de spécifier s'il s'agit là d'une lésion ancienne spontanée ou récente provoquée par l'intoxication. Somme toute, ce qui domine et relève de l'expérimentation, c'est la congestion hémorragique du foie.

La lecture des coupes du rein donne surtout des renseignements négatifs ; les glomérules n'ont aucune trace de congestion, d'aucune lésion d'une manière générale ; les capillaires ne sont pas ectasiés et on ne relève aucune infiltration embryonnaire, aucune trace de sclérose. A un plus fort grossissement, les noyaux des tubuli contorti apparaissent très nets avec leur nucléole ; aucune trace de piknose ou de caryolyse. Sans doute la lumière des tubuli contorti n'est pas très apparente en quelques points et quelques cellules semblent avoir fusionné leur protoplasma, mais il faut se rappeler que la nécropsie n'a pas été pratiquée immédiatement après la mort. Quant aux branches ascendante et descendante de Henlé, elles n'offrent aucune altération.

Le myocarde est légèrement congestionné avec petites zones hémorragiques nombreuses miliaires intra-musculaires. En certains points, on constate que des globules rouges dissocient par trainées quelques espaces inter-musculaires ; pas de lésion de la fibre elle-même.

L'aorte ne présente aucune altération.

L'examen de coupes du cerveau traitées par la méthode de Nissl montre que la plupart des cellules nerveuses ont conservé leur aspect normal. Il n'existe ni hémorragie, ni dépôt pigmentaire dans les cellules ; on ne relève aucune trace de désintégration cellulaire ni d'infiltration périvasculaire.

Le **lapin 3**, du poids de 1.510 grammes, reçoit le 29 mai 1907 sous la peau, un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) à 20 0/0 ; aucune suite.

Les injections sont poursuivies quotidiennement jusqu'au 8 juin où l'animal est trouvé mort.

Courbe de poids : 29 mai, 1.510 grammes ; 4 juin, 1.290 grammes ; 8 juin, 1.105 grammes.

L'*autopsie* ne montre aucune lésion macroscopique. Par contre, l'examen histologique donne lieu à des constatations intéressantes :

Sur les coupes de foie, on constate nettement des lésions de cirrhose principalement développée autour des voies biliaires sous forme de cirrhose insulaire, se présentant par zones bien isolées indépendantes les unes des autres. Dans ces zones scléreuses existe un développement considérable de canaux biliaires et sur certaines préparations se constituent de véritables angiomes biliaires ainsi qu'on en voit dans certains cas de cirrhose biliaire de l'homme.

Abstraction faite de ces îlots de sclérose qui ne paraissent pas d'un développement récent, le parenchyme hépatique est bouleversé par des hémorragies diffuses qui occupent indifféremment toutes les parties du lobule. Elles forment de véritables nappes ayant disloqué tout le tissu adjacent. En d'autres points, on rencontre une dilatation énorme des capillaires intertrabéculaires, une véritable infiltration des hématies entre les travées hépatiques. Toutes ces hémorragies beaucoup plus accentuées que les lésions congestives remarquées dans les infections biliaires pourraient un peu artificiellement être comparées à une sorte de purpura de la glande.

Ce processus hémorragique ne se retrouve nullement sur les coupes de rein. Par contre, existe un léger degré de sclérose et une diminution du nombre des glomérules de Malpighi. Dans la région corticale, les tubuli contorti ont fusionné la plupart de leurs cellules et la lumière centrale du tubulus en est obstruée. Aucune altération n'est relevée dans l'aune de Henlé. Nous devons faire quelques réserves sur la nature de ces altérations, étant donné que la nécropsie n'a pas été pratiquée aussitôt la mort de l'animal, mais plusieurs heures après par un temps chaud.

Le myocarde ainsi que l'aorte ne présentent rien qui doive nous arrêter.

Le **lapin 5**, du poids de 1.320 grammes, reçoit le 9 juillet 1908, dans la veine marginale de l'oreille, un demi-centimètre cube d'une macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Les suites de cette injection sont les mêmes que celles signalées plus haut. Toutefois dans la seconde phase (phase paralytique), l'animal demeure en état de mort apparente pendant une minute; la respiration est complètement suspendue et les yeux sont vitrés.

L'injection répétée le lendemain donne lieu aux mêmes convulsions avec dyspnée très marquée, écume sanguinolente traduisant vraisemblablement une poussée d'œdème pulmonaire. Après quelques minutes, l'animal se relève, et dans sa tentative de marche a des mouvements ataxo-spasmodiques. Cet état dure une dizaine de minutes pendant lesquelles la dyspnée persiste atténuée.

Du **11 au 19 juillet**, les symptômes auxquels donnent lieu les injections sont les mêmes quoique diminués d'intensité. Seule se montre d'une façon constante une dyspnée extrême. Les convulsions apparaissent d'une manière intermittente.

Le 20 juillet, à la suite d'une très violente crise, les sphincters se relâchent, l'animal tombe dans le coma et meurt en moins d'une minute.

Courbe de poids : 9 juillet, 1.320 grammes ; 16 juillet, 1.275 grammes ; 19 juillet, 1.420 grammes.

L'autopsie pratiquée aussitôt ne montre aucune lésion apparente. L'examen histologique du foie, du rein, du poumon, du myocarde, de l'aorte, donne lieu aux constatations suivantes :

Le foie présente des altérations de nature et de siège divers. Ce qui frappe avant tout l'observateur, c'est une congestion très accentuée, géné-

ralisée à toute la glande et allant jusqu'à la production de nappes hémorragiques en certains points du parenchyme. D'autre part, autour des espaces portes et plus spécialement autour des canaux biliaires existent des infiltrations embryonnaires et une sclérose qui tend à se propager dans l'intérieur du lobule. Si l'on examine la glande elle-même, on voit par endroits certaines zones mal délimitées, où les noyaux ont en grande partie pris la matière colorante et où les cellules se différencient mal les unes des autres, formant un bloc quasi-homogène. Un plus fort grossissement permet de reconnaître en des points quelques noyaux essayés et colorés d'une façon globale sans qu'il y ait apparence du réticulum chromatique et du nucléole ; le protoplasma donne l'impression d'une légère dégénérescence, fait confirmé par l'examen de pièces fixées par les réactifs osmiques. Par contre, les rameaux portes ne présentent guère d'altération. Il semble donc que le processus morbide ait surtout intéressé le tissu noble de la glande. Ajoutons que, par places, on trouve encore quelques amas de cellules embryonnaires. Il est fort difficile d'établir la genèse de cette sclérose ; elle peut être attribuée à l'action du toxique, mais la mort est survenue bien rapidement pour que le poison ait pu permettre une lésion de cette nature. Peut-être s'agit-il d'altération à laquelle se serait ajoutée l'action néfaste du tabac. En fait, un seul point est ici surtout intéressant, c'est l'existence de lacs hémorragiques qui se retrouve constamment lors d'intoxication aiguë.

Le rein, outre l'absence de congestion, ne présente pas de modifications appréciables des glomérules. Quant aux tubuli contorti, les noyaux de leurs cellules sont bien colorés, leur réticulum chromatique et leur nucléole sont bien nets. Par contre, on relève un léger degré de cytolysé protoplasmique, d'où obstruction de la lumière du canal par ce protoplasma désagrégé. Pas d'altération de l'anse de Henlé. Enfin, il n'existe pas trace de dégénérescence graisseuse.

L'examen du poumon révèle une congestion très accentuée avec petites hémorragies, toutes lésions datant de l'agonie de l'animal et par suite d'intérêt médiocre. En certains points de plus, certaines travées lobulaires sont épaissies et légèrement sclérosées.

Le myocarde n'offre aucune zone de sclérose, aucun foyer hémorragique, aucun point de dégénérescence graisseuse. Somme toute, il est normal.

Aucune altération n'est relevée dans la structure de l'aorte.

Le **cobaye 5** du poids de 575 grammes reçoit le 10 août 1907 sous la peau une injection d'un centimètre cube d'une macération de tabac dit Maryland à 20 0/0. Aussitôt apparaît pendant deux minutes un léger tremblement.

Même suite le 15 août lors de l'injection.

Le 16 août, à la suite de la pratique habituelle, surviennent des convulsions généralisées à tout le corps, surtout prédominantes dans le train

antérieur du cobaye ; le train postérieur devient paralysé et comme l'animal malgré sa dyspnée s'efforce de marcher, il se traîne et tourne en manège. Quelques secousses apparaissent à nouveau auxquelles met fin un coma passager.

Le lendemain l'animal est trouvé mort dans sa cage.

L'autopsie ne révèle aucune lésion apparente.

Au microscope, le foie n'accuse aucune altération au niveau des espaces portes et le parenchyme paraît très modifié : les limites des cellules ont disparu presque en totalité ; leur protoplasma forme de gros blocs homogènes au sein desquels se voient des noyaux très pâles ayant mal pris la matière colorante. La fixation des fragments de l'organe par un réactif osmique permet d'affirmer l'existence de dégénérescence graisseuse très accusée.

Celle-ci est absente au niveau du rein dans lequel on retrouve les lésions habituelles rencontrées plus haut, au niveau des tubuli contorti.

Le poumon et le myocarde n'ont aucune modification appréciable dans leur structure.

La souris 2 reçoit le 9 juillet 1907 une injection sous-cutanée d'un quart de centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Après une phase uniquement marquée par une forte dyspnée survient un tremblement de plus en plus prononcé. L'animal a alors une démarche spasmodique et présente une hyperexcitabilité manifeste, car dès qu'on le touche, il fait des sauts de 10 à 15 centimètres de haut. Le tremblement persiste pendant 20 minutes, puis il s'atténue, revenant par accès au moindre attouchement.

Les injections sont poursuivies tous les deux jours et donnent toujours lieu à des tremblements. Incidemment, les 18 et 24 juillet, se montrent des convulsions, mais de peu de durée.

Le 26 juillet, ces convulsions sont des plus marquées ; elles font bientôt place à une contracture généralisée : pattes raidies, tronc en arc de cercle et tête en hyperextension ; la mort survient.

L'autopsie est pratiquée aussitôt, et des fragments de poumon, de foie, de rein, sont recueillis et fixés.

Poumon : un grand nombre d'alvéoles sont remplies d'hématies et beaucoup de capillaires péri-alvéolaires sont dilatés. Autour de plusieurs alvéoles même existe une légère infiltration embryonnaire sans qu'on puisse prononcer le mot de sclérose. Cette sclérose est absente au niveau des bronches et dans le tissu péri-bronchique, mais les vaisseaux de la bronche sont gorgés de sang ; somme toute, congestion hémorragique très intense.

Cette congestion se retrouve au niveau du foie, surtout marquée par la dilatation des veines sus-hépatiques. Les hémorragies intra-parenchymateuses vues dans des circonstances semblables chez le lapin et le cobaye se rencontrent ici encore, mais moins abondantes.

Le parenchyme lui-même ne paraît guère altéré et il n'existe pas trace de dégénérescence graisseuse.

Le rein participe à la congestion des autres viscères. Cette congestion se voit principalement au niveau des glomérules et quelques hématies mêmes se retrouvent dans la lumière des tubuli contorti.

La structure intime du rein paraît conservée tant en ce dernier point qu'au niveau de l'appareil glomérulaire.

Le myocarde semble sain et on ne relève sur les coupes de cet organe aucune hémorragie interstitielle, aucun point de sclérose et les noyaux du sarcolemme sont bien colorés (1).

Plusieurs points intéressants découlent de ces observations. Il semble d'abord qu'on rencontre chez l'animal comme chez l'homme une prédisposition à l'intoxication et l'on ne peut comprendre autrement ce fait qu'une même macération étant injectée dans les mêmes conditions, à la même dose, à une série de lapins, certains de ceux-ci meurent rapidement alors que les autres supportent le poison sans grande réaction. Un exemple nous en est offert par les lapins 33, 35, 46 et 47. Tous les quatre étaient de même portée et furent mis en expérience vers la même époque. Les deux premiers (lapins 33 et 35) reçurent journellement un centimètre cube d'une macération de tabac ordinaire à 10 0/0 (Le taux même de nos macérations habituelles avait été abaissé) et les deux autres (lapins 46 et 47) un centimètre cube d'une dissolution aqueuse du même tabac à 10 0/0. Or, tous ces lapins succombèrent bientôt à 6 (lapin 33), 4 (lapin 35), 6 (lapin 46), 7 injections (lapin 47). Il est donc hors de doute qu'il existe une prédisposition évidente de certains animaux. Au reste cette prédisposition n'a pas échappé aux premiers expérimentateurs, et comme nous le verrons plus loin, d'après certains d'entre eux, le lapin allemand présenterait plus facilement par intoxication tabagique de l'athérome que le lapin français.

La même remarque s'applique au cobaye. Cette susceptibilité est variable et portée à son comble quand on met en parallèle diverses espèces animales. Des animaux employés par nous (la-

(1) Nous avons cru inutile de relater l'observation des autres animaux signalés dans notre tableau résumé. Leur foie et leurs reins présentaient des lésions identiques, semblables pour chaque espèce, mais plus discrètes.

pins, cobayes et souris), la souris réagit le plus facilement à une très faible dose de toxique.

Néanmoins, il ne faudrait pas exagérer la portée de ces considérations. Il ne saurait être question d'anaphylaxie au sens auquel l'entend M. Richet. Tout au plus un lapin (lapin 2) nous a-t-il présenté peut-être une légère sensibilisation à l'intoxication, la même dose le lendemain de la première injection provoquant des réactions beaucoup plus accentuées que la veille et amenant rapidement la mort. Gebrowsky (1) dans ses recherches constata cette même sensibilisation au toxique ; ses animaux ne s'habituaient pas à l'extrait de fumée et pour prolonger ses expériences il se vit forcé de diminuer peu à peu la quantité de liquide injecté. Nous n'avons, à part le cas cité plus haut, jamais relevé de fait semblable.

Il est un point au contraire sur lequel il nous faut insister, c'est l'accoutumance rapide qu'offrent certaines espèces, et en particulier le lapin, à l'empoisonnement par le tabac. Les observations détaillées de nos animaux soumis à l'intoxication prolongée telles que nous les rapportons plus loin en sont la preuve manifeste. Déjà Traube avait remarqué qu'un vingt-quatrième de goutte de nicotine suffisait à produire certains effets sur l'appareil circulatoire des animaux et que le lendemain pour obtenir les mêmes résultats il devait injecter une goutte, quatre jours après, 4 à 5 gouttes. Rosenthal, Anrep (2) ont fait la même observation.

Désireux de préciser un peu cette question, nous avons cherché si le sérum de nos animaux ainsi intoxiqués n'avait pas une valeur anti-toxique. Nous avons en conséquence pratiqué l'expérience suivante :

Un lapin (**lapin 67**), dont l'histoire sera rapportée plus loin, du poids de 4.300 grammes au début des recherches et à sa mort de 3.400 grammes, subit du 11 juin 1907 au 23 mars 1908, 203 injections sous-cutanées d'un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal or-

(1) GEBROWSKY, *loc. cit.*

(2) ANREP : Nouveaux phénomènes de l'empoisonnement par la nicotine, *Archiv für Anatomie und Physiologie*; Supplément Band, p. 467, 1880 ; Anal. in *Revue des sciences médicales*, 1880, XVI, p. 498.

dinaire à 20 0/0. Le 23 mars 1908, l'animal fut saigné à blanc et le sérum recueilli fut divisé en deux parts :

La première part servit à faire des mélanges avec une solution de nicotine à 2 0/0, en proportions égales et deux souris blanches reçurent respectivement l'une un quart de centimètre cube du sérum nicotine, l'autre un quart de centimètre cube de la solution de nicotine à 2 0/0. Or, la mort survint presque aussi rapidement chez les deux animaux.

La deuxième part du sérum fut injectée à la dose de 25 centimètres cubes dans le péritoine d'un lapin (lapin 68) du poids de 1.515 grammes. Aucune réaction immédiate ne suivit. Un quart d'heure après, ce même animal recevait dans la veine marginale de l'oreille deux centimètres cubes d'une macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 datant de 24 heures. Aussitôt apparurent des convulsions d'une intensité extrême amenant bientôt le coma et la mort en deux minutes. La dose de deux centimètres cubes, déjà établie comme mortelle précédemment, fut au cours de ces recherches injectée dans les mêmes conditions à un autre lapin (lapin 73) du poids de 1.490 grammes ; la mort survint également en deux minutes après des accidents convulsifs semblables à ceux présentés par le lapin précédent.

De ces recherches, on peut conclure que l'intoxication chronique par le tabac ne confère nullement au sérum des propriétés antitoxiques ; l'accoutumance au poison doit s'expliquer moins par la formation d'antitoxines dans le sang que dans une aptitude particulière des cellules de l'organisme à se défendre contre le toxique ou plutôt à le tolérer. C'est un point qui a été particulièrement mis en lumière par Fleig et de Visme (1) à propos des effets cardio-vasculaires de la fumée de tabac. Dans leur réponse à M. Pachon (2), contestant la valeur de leur expérimentation, ces auteurs disent : « Les effets des premières inhalations de fumée de tabac valent exclusivement pour ces premières inhalations. » Or l'étude graphique des phénomènes cardio-vasculaires leur a montré que chez leurs animaux « malgré l'accoutumance, les réactions habituelles continuent à se produire (qualitativement du moins) ; c'est, ajoutent-ils, que l'accoutumance n'implique

(1) FLEIG et DE VISME, Action de la fumée de tabac sur les phénomènes respiratoires et vaso-moteurs. *C. R. Soc. Biol.*, 6 décembre 1907.

(2) PACHON, Quelques remarques sur l'interprétation des tracés pléthysmographiques et les effets cardio-vasculaires de la fumée de tabac, *C. R. Soc. Biol.*, 13 décembre 1907.

pas nécessairement l'absence de réaction, mais simplement l'absence d'intolérance ; être accoutumé peut ne pas signifier autre chose que tolérer une réaction (1) ».

Cette propriété qu'a l'organisme de supporter un poison peut faire défaut par suite d'une série de conditions dont la plupart nous échappent encore. Ainsi s'explique la non-accoutumance possible, la réceptivité extrême au toxique qu'offre tel ou tel animal. Le degré de cette réceptivité varie lui-même — c'est un fait de pathologie générale bien connu aujourd'hui — suivant la nature du poison, et non seulement suivant chaque espèce animale, mais même suivant chaque individu. Ces quelques considérations nous permettent de comprendre la mort de certains de nos lapins au cours de nos expériences (2).

Quelle que soit la cause même de cette mort que nous cherchons à élucider plus loin, il est certains points sur lesquels il nous faut insister. Des symptômes relevés chez nos lapins, certains furent constants, d'autres inconstants. Ce dernier fait s'explique par la technique suivie (gavage, injections intra-veineuses) et peut-être aussi par la variété de tabac utilisée.

Tous nos animaux, en dehors des souris chez lesquelles nous n'avons pratiqué aucune pesée, ont présenté un amaigrissement extrêmement marqué. Nous pouvons en donner quelques exemples :

Le poids du lapin 1 tombe de 1.980 gr. à 1.330 gr. en 6 jours			
»	» 2	»	1.755 » à 1.410 » 10 »
»	cobaye 1	»	440 » à 435 » 3 »

(1) FLEIG et DE VISME, Sur les conditions d'étude de l'intoxication par la fumée de tabac. Parallélisme des effets cliniques et expérimentaux, aigus et chroniques. Persistance des réactions physiologiques chez les sujets accoutumés, *C. R. Soc. Biol.*, 31 janvier 1908.

(2) Plus heureux que nous, Besredka, empoisonnant des animaux avec des composés arsenicaux, a pu, après beaucoup de difficultés, donner à leur sérum des propriétés antitoxiques et préventives, préparer une anti-arsenicine. Rappelons que M. Brouardel, à propos du même corps chimique, avait au contraire constaté chez ses lapins, à part quelques exceptions, une réceptivité plus grande au poison à mesure que l'intoxication était poursuivie. — Cf. BESREDKA, *Annales Inst. Pasteur*, 1899, p. 49, 209-464 ; BROUARDEL, *De l'arsenicisme*, th. Paris, 1897

Le poids du cobaye	2	tombe de	505 gr. à	480 gr, en 9 jours	
»	lapin 4	»	1.805	» à 1.590	» 13 »
»	» 3	»	1.510	» à 1.405	» 10 »
»	» 5	»	1.320	» à 1.120	» 11 »
»	cobaye 6	»	480	» à 350	» 4 »
»	lapin 33	»	1.760	» à 1.570	» 7 »
»	» 35	»	2.095	» à 1.935	» 5 »
»	» 46	»	1.815	» à 1.380	» 8 »
»	» 47	»	1.700	» à 1.200	» 8 »

Cet amaigrissement est fort rapide et des plus prononcés et alors que dans l'intoxication chronique on voit parfois se relever la courbe de poids de l'animal, ici elle descend régulièrement jusqu'à la mort. Gebrowsky, dans une première série de recherches, avait constaté que le tabac n'avait aucun retentissement sur l'état général et ne notait aucune trace de dépérissement chez ses animaux ; il employait alors la méthode des dissolutions dans l'eau salée physiologique de fumée de tabac. Dans un travail récent, il est revenu sur sa première opinion, et il rapporte qu'un amaigrissement progressif apparut chez tous ses lapins (1).

La raison de cette fonte des tissus de réserve ne s'explique guère que par l'intoxication même, bien qu'on ne puisse saisir son mécanisme intime. Parfois seulement, on a pu mettre en cause l'existence d'une diarrhée intense comme en ont présenté plusieurs de nos lapins.

Fonssard (2), au cours de ses expériences, avait remarqué que dans le nicotinisme aigu, la température de l'animal montait au début et baissait à la fin. Tamassia (3), dans un travail ultérieur, injectant sous la peau de plusieurs chiens de la nicotine diluée dans de l'eau distillée, a constaté chez ses animaux un abaisse-

(1) GEBROWSKY, Sur l'action de la fumée de tabac donnée aux animaux en inhalations, *Rousski Vrach*, 29 mars 1908.

(2) FONSSARD, *L'empoisonnement par la nicotine et le tabac*, th. Paris, 1876.

(3) TAMASSIA, Marche de la température dans l'empoisonnement aigu par la nicotine et de quelques-uns de ses symptômes, *Rev. sper. di med. leg.*, fascicules II et III, 1883.

ment notable et continu de température pendant l'empoisonnement. Cet abaissement variait de 1 degré à 2°, à 3° 6 et ces différences étaient en rapport avec l'importance des doses et la rapidité de l'intoxication. En fait, il n'y a rien de net ; l'élévation de température du début est inconstante et s'explique par les convulsions plus ou moins fortes de l'animal.

Le gros symptôme sur lequel nous voudrions attirer l'attention en dehors de l'amaigrissement consiste dans l'apparition de troubles nerveux. Ceux-ci se montrent toujours, mais tantôt d'une manière si atténuée qu'ils risquent de passer inaperçus, tantôt au contraire ils sont des plus marqués soit que la technique (injection intra-veineuse) favorise puissamment leur éclosion, soit que l'empoisonnement tabagique porte sur des animaux particulièrement susceptibles comme la souris.

D'une manière générale, les réactions nerveuses présentées par les animaux varient suivant l'espèce intoxiquée. Aussi MM. Ballet et Faure (1) décrivent-ils deux types convulsifs : l'un plus spécialement vu chez le chien, l'autre chez le cobaye en faisant remarquer qu'il existe entre ces deux types de nombreux intermédiaires. Le tableau que nous donnerons de tous ces phénomènes ne peut être, pour cette raison, que très schématique.

Dans les cas où l'expérimentation emprunte la voie sous-cutanée, voie qui permet une tolérance apparente du toxique, on peut constater chez le cobaye ou le lapin une asthénie que traduit une immobilité complète dans le quart d'heure qui suit l'injection.

A un degré plus élevé, l'intoxication fait naître une série de troubles de la motilité dont le tremblement est le premier en date. Celui-ci est en général constitué par de petites oscillations régulières et assez rapides ; tantôt (cas fréquent) il s'étend à tout le corps, tantôt au contraire (cas plus rare) il se limite à l'avant-

(1) G. BALLET et M. FAURE, Attaques épileptiformes produites par l'intoxication tabagique, *C. R. Soc. Biol.*, 17 février 1899 et *Méd. Moderne*, 15 février 1899, n. 15, p. 97.

train de l'animal. Ce tremblement est bien souvent, mais non toujours le prélude de convulsions.

Les convulsions apparaissent quelquefois d'emblée, immédiatement après l'administration du toxique. Nous ne les décrirons pas ici à nouveau et nous prions le lecteur de se reporter au tableau que nous avons tracé à différentes reprises, lors de l'exposé des techniques suivies. Disons simplement que d'une manière générale, lorsque l'excitation du névraxe atteint une telle intensité, le sujet passe par deux phases :

Une première constituée par de violentes secousses convulsives. Cette période est de durée variable ; elle ne dépasse pas en général une à deux minutes, sauf chez la souris où elle peut persister un quart d'heure ou même davantage ainsi que le tremblement. Au reste, pendant longtemps, alors que tout phénomène convulsif a cessé, persiste à l'état latent une certaine hyperexcitabilité musculaire : le fait est facile à mettre en évidence en effleurant l'animal (plus particulièrement chez la souris).

A ces convulsions succèdent tantôt des contractures fréquemment généralisées à tout le corps (opisthotonos, tête en hyperextension, rigidité de la queue et des membres), tantôt des paralysies intéressant plus spécialement le train postérieur d'où « l'attitude en lion couché » du lapin ; tous phénomènes ordinairement passagers et suivis d'une asthénie plus ou moins grande.

Dans les cas défavorables au contraire apparaît bientôt le coma, souvent mais non toujours mortel.

Il est intéressant de noter quelles modifications subit la respiration au cours de l'intoxication aiguë. Pendant la phase convulsive, la polypnée est extrême ; souvent la bouche donne issue à une écume sanguinolente, symptomatique de congestion œdémateuse des poumons. Quand la phase convulsive est passée, la dyspnée demeure, quoique atténuée. Dans les cas défavorables terminés par le coma, la respiration se ralentit de plus en plus ; les périodes d'apnée s'allongent et souvent le lapin, après avoir présenté une minute au plus cette soif d'air, offre tous les signes de la mort apparente.

Signalons en terminant cette étude synthétique des troubles présentés par les animaux soumis à l'intoxication tabagique

aiguë, la valeur pronostique de certains symptômes : quand on constate des phénomènes de contracture très marqués en particulier de l'opisthotonos avec hyperextension de la tête et d'autre part, à la phase de résolution, du relâchement des sphincters, la mort doit être redoutée.

Dans les comptes-rendus des examens histologiques de nos animaux, on trouve signalées chez la plupart d'entre eux des lésions d'ordre divers portant principalement sur le foie, le rein et quelquefois l'encéphale ; ces altérations sont parfois différentes d'intensité et le fait se comprend aisément, la susceptibilité d'un organe à un poison quelconque variant d'un individu à l'autre, *à fortiori* d'une espèce à l'autre.

Nous ne nous étendrons pas ici sur la nature des modifications pathologiques apportées à la structure du névraxe par le tabac. Cette étude sera poursuivie avec beaucoup plus de fruit au chapitre de l'intoxication chronique. Disons simplement que sur le cerveau de quatre animaux (lapins 2, 4 et 5 et cobaye 2), nous avons pu dans quelques cas, par la méthode de Nissl, déceler un état de chromatolyse des cellules nerveuses.

De même, l'examen du myocarde pratiqué à diverses reprises (lapins 2, 4 et 5, cobayes 5 et 6, souris 2) n'a permis de constater que quelques lésions sans grand caractère.

De même enfin, l'examen histologique des fragments de poumon prélevés sur différents animaux a été négatif, les altérations rencontrées étant dues à l'agonie et ne résultant pas de l'intoxication tabagique elle-même.

Beaucoup plus intéressantes à étudier et à interpréter sont les lésions du foie et du rein. Quand on réunit les comptes-rendus des autopsies de nos animaux, on voit que le foie présente toujours des modifications plus ou moins profondes dans sa structure. De ces altérations, les unes paraissent relever directement de l'intoxication ; d'autres par contre, inconstantes, semblent dues à un processus morbide, préexistant à l'expérience elle-même.

Chez tous nos animaux, quelle que soit l'espèce à laquelle ils appartiennent, nous avons retrouvé une congestion très marquée

du foie allant de la simple dilatation des vaisseaux jusqu'à l'effraction du parenchyme par de véritables lacs sanguins. Dans les cas types, outre la béance remarquable de tous les vaisseaux, on constate que les capillaires distendus dissèquent véritablement les travées glandulaires et en des endroits plus ou moins nombreux, répandus irrégulièrement, s'étalent de véritables nappes sanguines ayant bouleversé et détruit la structure normale de l'organe. Cette disposition se voyait particulièrement chez les lapins 2, 3, 4 et 5, sur le cobaye 6 et sur la souris 2.

Parfois on a relevé à l'aide de réactifs osmiques l'existence de dégénérescence graisseuse (lapins 1 et 5 et cobaye 2), congestion et foyers hémorragiques et dégénérescence graisseuse paraissent bien dues à l'intoxication tabagique.

De toute autre nature sont les lésions rencontrées d'une manière inconstante ; sur certains foies (lapins 2 et 4), on remarque une légère infiltration embryonnaire particulièrement située au niveau des espaces portes d'où elle diffuse dans les fentes périlobulaires. Parfois, la lésion est plus âgée et c'est ainsi que chez les lapins 3 et 5 existait une véritable cirrhose biliaire, analogue de tous points à la cirrhose biliaire de l'homme.

Que conclure de ces dernières constatations ? L'intoxication tabagique ne paraît pas devoir être mise en cause. Etant donné en effet la rapidité de cette intoxication, celle-ci ne peut avoir donné lieu à des altérations d'un développement lent par leur nature même. Il faut voir, semble-t-il, dans cette sclérose plus ou moins avancée une lésion spontanée préexistant à l'expérimentation. Peut-être cette lésion a-t-elle été favorisée dans son extension par l'intoxication surajoutée. Peut-être celle-ci a-t-elle entraîné la mort plus rapidement, par suite de l'existence de la cirrhose. En fait c'est dans ces foies que l'on voit le plus grand nombre de lacs sanguins. La glande aurait été manifestement insuffisante à lutter contre le toxique introduit dans l'organisme et l'on sait quelle barrière le foie normal oppose aux intoxications, en particulier aux alcaloïdes (Heger, Schiff, Roger) (1).

Il ne faudrait cependant pas exagérer cette fonction de la glande

(1) ROGER, *loc. cit.*

hépatique. Contrairement aux expériences de Schiff et de Laubenbach, Planas (1) a constaté que la nicotine ne perd pas ses propriétés toxiques quand elle est triturée avec des fragments de foie. Récemment, Rothberger et Winterberger (2) sont revenus sur cette action antitoxique. Ils ont étudié celle-ci vis-à-vis de divers poisons, strychnine, atropine, nicotine, curare, et ils concluent que si le foie a un rôle défensif contre la strychnine et la nicotine, il n'en est pas de même pour le curare et pour l'atropine. En outre, les injections comparatives de solution de nicotine dans la veine, l'artère fémorale et un rameau de la veine porte montrent que l'action toxique est affaiblie quand le sang doit traverser les capillaires du foie ou du membre postérieur. Le foie ne serait donc pas l'unique désintoxiquant. La nicotine s'élimine sans doute rapidement par le foie, mais aussi par la peau, la salive, le rein et surtout les poumons, ainsi que le démontre l'haleine des animaux subissant une intoxication aiguë par cet alcaloïde (Planas).

Roger a de même exposé que le foie laisse passer les solutions concentrées de nicotine ; il ne modifie pas la toxicité d'une solution concentrée de nicotine à 0,5 0 0, que l'injection soit faite dans une veine périphérique ou par la veine porte, la dose toxique est la même (0.005 mg.) ; mais si l'on emploie une dilution à 0,03 0 0 pour tuer un kilogramme d'animal, il faut 0,007 par une veine périphérique et 0,014 par un rameau de la veine porte. De plus l'action du poids varie suivant les alcaloïdes (expériences de Verhoogen, Kotliar) et aussi suivant les espèces animales, comme nous l'avons vu plus haut.

Il nous reste à interpréter la nature des lésions imputables à l'empoisonnement tabagique. Dans un travail tout récent, Fliessinger (3) a poursuivi chez le cobaye, le lapin et le chien l'étude

(1) PLANAS, *Diagnostic de l'empoisonnement médico-légal par le tabac*, th. Montpellier, 1894.

(2) ROTHBERGER et WINTERBERGER, Sur la fonction désintoxicante du foie vis-à-vis de la strychnine, de l'atropine, de la nicotine et du curare, *Arch. internat. de pharmaco-dynamie et de therap.*, vol. XV ; Anat. in *Arch. gén. méd.*, 48 septembre 1906, p. 2424.

(3) N. FLISSINGER, *Histogenèse des processus de cirrhose hépatique*, th. Paris, 1908.

des altérations précoces des cellules hépatiques au cours de certaines intoxications et infections expérimentales. Il insiste particulièrement sur la fragilité de la cellule et montre avec quelle rapidité elle peut entrer en dégénérescence. Nous avons de même constaté plusieurs fois une dégénération grasseuse assez accentuée.

A plusieurs reprises et notamment sur les coupes du foie du cobaye 6, nous avons remarqué une différence d'aspect entre les cellules hépatiques, les unes paraissent claires, d'autres au contraire sombres. Cet aspect variable des cellules glandulaires est connu depuis longtemps, mais on n'est pas d'accord sur leur valeur pathologique. Pour Gaume (1), la cellule hépatique claire est une véritable lésion qu'il a rencontrée chez l'urémique ; Gouget (2) de même considère cet état comme un phénomène morbide. Pour Adler (3), ces cellules sont dues à un processus de régénération au cours d'affections diverses. Plus récemment, Gilbert et Jomier (4), contrairement aux opinions précédentes, regardent la cellule claire comme la cellule normale ; Fiessinger partage cet avis. Pour Léon Bernard et Læderich (5), de même, la cellule claire, bien loin d'être pathologique traduit un hyperfonctionnement glandulaire, de l'hyperhépatie. Les mailles du cytoplasma seraient remplies de glycogène (d'une façon inconstante pour Gilbert et Jomier) témoignant ainsi d'une suractivité antitoxique : suivant la loi de Roger en effet un foie qui ne contient plus de glycogène serait incapable d'agir sur les poisons qu'il doit retenir ou transformer. Il ne faudrait donc voir dans cet aspect du parenchyme hépatique, d'après tous ces auteurs, qu'une réaction de défense de l'organisme contre l'intoxication. Peut-être en réalité suivant nous s'agit-il tout simplement de

(1) GAUME, *Contribution à l'étude du foie brightique*, th. Paris 1889.

(2) GOUGET, *Pr. méd.*, 11 janvier 1902.

(3) ADLER, Cellules claires dans le foie de l'homme, *Beiträge z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1904, N° 35, p. 127.

(4) GILBERT et JOMIER, Cellules hépatiques claires ; travées hépatiques normales, *Pr. Méd.*, 3 juin 1908, n. 45.

(5) L. BERNARD et LÆDERICH, Sur l'état clair des cellules hépatiques, *Pr. Méd.*, 15 juillet 1908, n. 57, p. 451 ; Le foie dans les affections du rein ; étude des lésions expérimentales, *Pr. Méd.*, 7 mars 1908.

cellules à différents stades de leur évolution, les unes encore chargées de leurs produits d'élaboration, les autres débarrassées de ces mêmes produits (1).

En dehors de ces lésions cytoplasmiques, les grosses altérations qui attirent l'attention sont les phénomènes de congestion, et à un degré plus élevé, les hémorragies. Au reste, ces altérations déjà signalées par Graziani (2) ne sont pas spéciales à l'intoxication tabagique. Tous les poisons amenant rapidement la mort déterminent les mêmes effets, qu'il s'agisse d'un alcaloïde ou d'une façon générale d'un corps chimique quelconque. C'est ainsi que le chloroforme lui-même donne lieu exactement aux mêmes constatations histologiques et les expériences qu'Auburtin (3) rapporte sont à cet égard très démonstratives.

Beaucoup de toxines microbiennes, les venins (Nowak) (4), provoquent exactement les mêmes lésions. Le fait a été mis en relief par de nombreuses recherches contemporaines. Pour ne citer que quelques exemples, Roux et Versin insistent sur les effets congestifs, violents, de la toxine diphtérique. Courmont, Doyon et Paviot (5) font remarquer l'existence de lésions du foie de cet ordre à la suite de l'injection de cette toxine au chien ; Teissier et Guinard (6) indiquent le pouvoir vaso-dilatateur de la pneumobacilline, plus particulièrement son retentissement hépatique chez l'animal : « La congestion, disent ces auteurs, est plus marquée

(1) Tout récemment, RATHERY (Etat granuleux de la cellule hépatique normale ; ses rapports avec la teneur en glycogène de la cellule hépatique, *Soc. Biol.*, séance du 21 novembre 1908) pense que l'état clair tient à une fixation insuffisante de la cellule hépatique.

(2) GRAZIANI, *Reforma*, vol. II, 1893.

(3) AUBURTIN, *Les effets tardifs du chloroforme*, th. Paris, 1906.

(4) NOWAK, Etude expérimentale des altérations histologiques produites dans l'organisme par les venins de serpents venimeux et des scorpions, *Ann. Inst. Pasteur*, juin 1898, n. 6, p. 225.

(5) COURMONT, DOYON et PAVIOT, Lésions hépatiques engendrées chez le chien par la toxine diphtérique, *C. R. Soc. Biol.*, 27 mai 1895, p. 610.

(6) TEISSIER et GUINARD, Lésions expérimentales du foie relevées chez les animaux par injections intra-veineuses de toxines microbiennes, *C. R. Soc. Biol.*, 27 juillet 1895, p. 612 ; Recherches expérimentales sur les effets des toxines microbiennes et sur quelques influences capables de les modifier, *Arch. de méd. experim. et d'anat. path.*, 1897, p. 1049.

sous la capsule, mais elle existe néanmoins partout. Toutes les veines sont très dilatées, gorgées de sang, tantôt la vaso-dilatation capillaire est plus marquée autour des espaces portes, tantôt elle est plus intense près de la veine centrale ; il est plus rare de rencontrer des extravasations sanguines entre les cellules hépatiques, mais les hémorragies interstitielles ne font cependant pas défaut. » Les microbes eux-mêmes n'agissant que par leurs toxines qu'ils élaborent *in situ* ou à distance produisent les mêmes désordres dans le foie. « L'infection et l'intoxication, dit Gastou (1), donnent des altérations hépatiques identiquement semblables » et à ce propos Teissier et Guinard font remarquer avec juste raison qu'il serait préférable en pareil cas de substituer au terme de foie infectieux celui de foie toxique beaucoup plus en rapport avec la réalité des faits. Si l'on parcourt le mémoire de Gastou, on est frappé de le voir signaler dans ses examens histologiques des lésions presque en tous points analogues à celles que nous avons constatées.

Nous voyons donc que l'introduction de tabac dans l'organisme d'un animal détermine chez lui des altérations semblables à celles que produisent chez le même animal l'injection de toxines ou certaines infections aiguës.

Ces quelques considérations de physiologie pathologique s'appliquent également au rein. Néanmoins, s'il est bien établi aujourd'hui que tous les poisons agissent sur la glande hépatique et le filtre rénal, beaucoup d'entre eux ont une affinité spéciale pour l'un des deux organes. Bien que les alcaloïdes pour la plupart s'éliminent principalement par le rein, la nicotine, principe actif du tabac, paraît moins nocive pour ce viscère que pour le foie. C'est un fait déjà signalé par Gouget (2) et nous nous rangeons volontiers à son avis, à la suite de nos examens histopathologiques. Le glomérule fut constamment trouvé intact. D'une manière inconstante, nous avons relevé une légère congestion du rein. Par contre, assez fréquemment toute la partie centrale sus-nucléaire du protoplasma des tubuli contorti était abrasée. Il

(1) GASTOU, *Le foie infectieux*, th., Paris, 1893.

(2) GOUGET, *loc. cit.*

nous est difficile de préciser la nature intime de cette lésion. Le tabac sans doute a joué un rôle dans cette cytolyse protoplasmique, mais nous devons faire quelques réserves étant donné la fragilité du rein et la facilité avec laquelle il s'altère par suite d'une foule de circonstances.

Il nous reste à établir comment la mort survient lors d'intoxication tabagique aiguë. Cette question est des plus complexes, car plusieurs facteurs sont à considérer : le terrain sur lequel le poison agit, les propriétés physio-pathologiques propres au tabac et plus particulièrement à la nicotine.

Nous n'insisterons pas sur les conditions favorables à une mort rapide qui sont créées par la moindre résistance des reins et surtout du foie, quelquefois par infection antécédente. Nous nous sommes étendus suffisamment sur ce point et nous n'y reviendrons pas ici. La diarrhée de même signalée maintes fois dans plusieurs observations a pu, par sa ténacité, faciliter grandement l'action nocive du tabac.

Si le terrain offre une singulière réceptivité du fait d'une moindre résistance de son principal organe de défense, la cause déterminante de la mort réside dans les propriétés aujourd'hui bien connues des corps toxiques eux-mêmes.

Le tabac et plus particulièrement la nicotine déterminent dans l'organisme une série de troubles qui portent sur l'appareil circulatoire, sur les poumons enfin et surtout sur le système nerveux.

Le tabac, c'est un fait acquis aujourd'hui tant par l'expérimentation que par la clinique, agit spécialement sur le cœur et les vaisseaux. Cl. Bernard le premier examinant sous le microscope la membrane interdigitale d'une grenouille empoisonnée par la nicotine, vit ses vaisseaux se rétrécir et même se vider complètement. Le violent frisson observé parfois chez le cobaye intoxiqué ressemblait pour le même auteur au tremblement qui se produit quand, par une ligature, on empêche le sang d'arriver dans un muscle. Depuis, tous les expérimentateurs ont insisté sur l'action vaso constrictive de la nicotine, et parmi eux nous citerons Guinier (1), Bordier (2), plus récemment Lauter Brun-

(1) GUINIER, *Recherches sur le tabac et la nicotine*, th. Montpellier, 1883.

(2) BORDIER, in *Dict. Jaccoud*, article Tabac.

ton (1). Dans ces derniers temps, Fleig et de Visme (2), étudiant « l'action de la fumée en nature, de ses produits de condensation ou de ses produits de dissolution dans divers liquides » sur les animaux, ont provoqué toujours ainsi une élévation de pression formidable.

Cette hypertension, sur le mécanisme de laquelle nous reviendrons avec plus de détails au cours de notre étude sur l'intoxication tabagique chronique, se fait par l'intermédiaire des vaso-moteurs et n'est pas due à l'action directe de la nicotine et d'une manière générale du tabac sur la musculature des vaisseaux, comme le voulaient Basch et Orsler (3). Plus tard, dans la seconde phase de l'expérience, à la vaso-constriction succède une vaso-dilatation paralytique.

Cette action initiale et indirecte de l'alcaloïde sur la fibre musculaire se retrouve quand on étudie quelles modifications subit le myocarde sous l'influence du poison. Les expériences rapportées par Rouget (4) sont, à cet égard, concluantes, la suivante plus particulièrement : quand on vient à toucher avec une solution concentrée de nicotine le cœur d'un animal tué par des inhalations de chloroforme ou d'éther, la nicotine fait naître des contractions et même finit par faire passer le cœur qui, au début, était en diastole, à l'état de contracture permanente. De faibles doses de nicotine provoquent une période d'excitation suivie de paralysie, mais, fait paradoxal, qui met en échec la loi de Marey ; le cœur s'accélère quand la tension augmente dans les vaisseaux, il se ralentit quand elle baisse. Il faut de très fortes doses pour produire de suite une diminution immédiate des battements cardiaques. Tous ces points ont été bien mis en évidence par Cl. Bernard, Guinier, plus récemment Lauter Brunton, Fleig et

(1) LAUTER BRUNTON, *Practitioner*, juillet 1905.

(2) FLEIG et DE VISME, Etude expérimentale de l'intoxication par la fumée de tabac, action sur la pression sanguine, *C. R. Soc. Biol.*, 9 novembre 1907 ; Mécanisme des effets cardiaques du tabac, *C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} janvier 1908 ; Action de la fumée de tabac sur les phénomènes respiratoires et vaso-moteurs, *C. R. Soc. Biol.*, 30 novembre 1907.

(3) V. in *Dict. DECHAMBRE*, article Tabac.

(4) ROUGET, Action de la nicotine sur le cœur ; rapport à l'Ecole pratique des Hautes-Etudes, 1881-82 (Anal. in *Revue de HAYEM*, 1883).

de Visme. Ces auteurs s'accordent à reconnaître que ces troubles ne dépendent pas de la musculature elle-même, mais relèvent de l'action du toxique sur le pneumogastrique, car la section de ce nerf chez le même animal n'amène plus les mêmes phénomènes. Nous voyons en définitive que là encore le système nerveux commande les accidents dus à l'intoxication.

La même constatation peut être faite pour les symptômes d'ordre respiratoire : la polypnée du début est en partie d'origine bulbaire, car la section préalable du vague l'atténue plus ou moins, en partie due à la contracture des muscles bronchiques, d'où diminution du champ de l'hématose. L'asphyxie peut se voir encore à la deuxième phase de l'intoxication aiguë massive, par paralysie des inspireurs.

Certains auteurs, Grehan, Krause attribuent surtout la nocivité de la fumée du tabac à la présence d'oxyde de carbone et suivant eux l'asphyxie surviendrait par une véritable intoxication sanguine portant sur les hématies. Cette opinion n'est plus guère admise aujourd'hui que les corps entrant dans la composition de la fumée de tabac sont mieux connus. En clinique humaine, Rosé (1), après René (2), n'avaient pu constater par le spectroscope la présence d'oxyde de carbone dans le sang de personnes ayant séjourné plusieurs heures dans une atmosphère enfumée de tabac. Le Bon, Gubler invoquent plutôt un empoisonnement par l'acide cyanhydrique s'opposant à l'oxygénation des hématies (Millon).

En fait, ces corps jouent peut-être un rôle dans les phénomènes observés, mais l'agent principal de l'intoxication est la nicotine et d'elle dépendent la majeure partie des accidents constatés particulièrement les accidents d'ordre cardio-vasculaire et respiratoires, eux-mêmes sous l'influence d'un trouble du système nerveux central.

D'une façon générale, le tabac agit sur tout le système nerveux (hémisphères, protubérance et bulbe, moelle, terminaisons

(1) ROSÉ, *Etude expérimentale sur l'empoisonnement aigu et chronique par la fumée de tabac*. th. Nancy, 1881.

(2) RENÉ, Th. Nancy, 1877; Action physiologique de la nicotine, *Rev. Méd. de l'Est*, n. 3, 1877.

intramusculaires des nerfs moteurs); sous ce rapport, l'un des principaux poisons du tabac, la nicotine, peut être comparé quant à sa diffusion dans l'axe cérébro-spinal à la guanidine. Mais entre toutes les parties du névraxe la nicotine a surtout une action sur la protubérance comme l'ont montré les recherches de Cl. Bernard et de Vulpian. Les convulsions auxquelles le toxique donne lieu cessent en effet de se produire ou ne se montrent plus après l'ablation de ce département encéphalique. L'élection de la nicotine pour le bulbe n'est pas moins évidente. Déjà émise par Germain Sée, cette opinion a été confirmée en clinique humaine : nous citerons deux cas de paralysie bulbaire avec pouls lent permanent et attaques épileptiformes sous l'influence de l'intoxication nicotinique rapportée par Huchard (1); Roger (2) de même fait de la fumée de tabac un poison de névraxe, mais plus spécialement du bulbe et en faveur de cette thèse il invoque avec Cl. Bernard les vomissements, les sueurs, la salivation, les troubles pupillaires et surtout l'excitation des vaso-constricteurs.

L'hypertension artérielle qui semble commander tous les accidents rencontrés au cours de l'intoxication aiguë est sans doute imputable à l'excitation par le poison du centre vaso-constricteur général, de localisation bulbaire chez le lapin, d'après Ludwig.

Bien plus, la mise en action de ce centre peut être commandée à distance par une irritation en un point quelconque du névraxe. Nous en citerons comme preuve les observations que Pal (3) rapporte de crises hypertensives au cours de tabes, les faits expérimentaux d'hypertension suite d'une excitation d'un pédoncule cérébral (Budge), d'un des tubercules quadrijumeaux antérieurs ou postérieurs (Eckard), du corps strié (Danilewski et Stricker), de la capsule interne (Betcherew et Mislewsky) et enfin le fait clinique tout récent rapporté par MM. Josué et Paillard (4) à la

(1) HUCHARD, Action générale du tabac sur l'organisme, *Bull. Méd.*, 1889, p. 643-649.

(2) ROGER, *loc. cit.*

(3) PAL, *Gefässkrisen*, 1903.

(4) JOSUÉ et PAILLARD, Hémorragie de l'isthme de l'encéphale, troubles respiratoires, hypertension terminale, *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 2 juillet 1903, p. 1030.

Société Médicale des Hôpitaux. Or, le tabac agit sur tout l'axe cérébro-spinal et s'il a une affinité spéciale pour le bulbe et la protubérance, il ne laisse pas que d'amener des modifications profondes au niveau des autres parties de l'encéphale, en particulier du cortex.

Nous concluons donc que dans le tabagisme aigu expérimental la mort survient par suite de troubles bulbaires commandés eux-mêmes par une excitation corticale, ces troubles entraînant une série de phénomènes dans le système circulatoire et l'appareil respiratoire, le foie favorisant puissamment par son état de moindre résistance l'intoxication de l'organisme.

CHAPITRE IV

INTOXICATION TABAGIQUE CHRONIQUE

D'après les recherches des auteurs qui nous ont précédé et nos propres constatations, le tabac administré à des animaux à la façon d'un poison lent détermine chez eux toute une série de troubles que traduisent diverses lésions. Nos expériences portent sur 39 animaux, dont :

24 lapins,

10 cobayes,

5 souris.

Nous n'avons pas fait entrer en ligne de compte les animaux soumis à l'intoxication par les tabacs dits dénicotinisés, ceux-ci devant faire l'objet d'une étude spéciale. Nous avons groupé nos sujets sous forme d'un tableau indiquant l'espèce animale, le mode d'administration du tabac employé, sa variété, le nombre d'injections et la durée totale de l'intoxication.

Sur les 39 animaux, la méthode des injections de macérations (par voie veineuse ou sous-cutanée) a été employée 11 fois ; celle des dissolutions aqueuses de fumée (quelle qu'ait été la provenance du tabac), 18 fois ; la technique des insufflations, 4 fois ; les gavages, 2 fois ; enfin la pratique des atmosphères de fumée a été utilisée 4 fois.

N ^{OS} D'ORDRE	NATURE de L'ANIMAL	VARIÉTÉ DU PRODUIT	TECHNIQUE	Nombre d'injec- tions ou de séra- tions d'insufflation	Quantité injectée ou nombre d'insufflations	Durée de l'expé- rience	OBSERVATIONS
6	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Macération 20 0/0, injection sous- cutanée.	80	1 "	88	
27	Lapin	Idem	Macération 20 0/0, injections sous- cutanées.	38	1 "	74	
17	Cobaye	Idem	Idem	146	1 2 "	189	
14	Lapin	Tabac importé d'Egypte (1 ^{re} var.).	Macération 20 0/0, inj. intra-vei- neuse, inj. sous- cutanées.	24 int. v. 32 s. cut. = 106	1 2 int. v. 1 s. cut.	151	
17	Lapin	Idem	Macération 20 0/0 injections sous- cutanées.	117	1 "	153	
70	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Dissolut. aqueuse de fumée 10 0/0, inj. sous-cutanée.	47	1 "	75	
3	Cobaye	Tabac importé d'Egypte (1 ^{re} var.).	Macération 20 0/0	28	1/2 "	28	
71	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Dissolut. aqueuse de fumée 20 0/0, inj. sous-cutanée.	231	1 "	322	
11	Cobaye	Idem	Idem	135	1 2 "	174	
7	Cobaye	Idem	Idem	111	1 2 "	143	
13	Lapin	Tabac importé d'Egypte 1 ^{re} var.).	Dissolut. aqueuse de fumée à 20 0/0 inj. intra-vei- neuse, inj. sous- cutanées.	76 int. v. 33 s. cut. = 109	1 2 int. v. 1 s. cut.	147	
15	Cobaye	Idem	Idem	135	1 2 "	173	
67	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Dissolut. aqueuse de fumée 20 0/0, inj. s. cutanée.	203	1 "	286	
50	Lapin	Tabac importé d'Egypte (1 ^{re} var.).	Dissolut. aqueuse de fumée 20 0/0, inj. s. cutanée.	161	1 "	223	
7	Lapin	Tabac importé d'Egypte (2 ^e var.).	Dissolut. aqueuse de fumée 20 0/0, inj. s.-cutanée.	50	1 "	71	
8	Lapin	Tabac importé de Russie.	Idem	61	1 "	71	
16	Lapin	Tabac Orient français.	Idem	98	1 "	135	
16	Cobaye	Tabac importé d'Egypte (1 ^{re} var.).	Dissolut. aqueuse de fumée à 20 0/0	115	1 "	157	
28	Cobaye	Idem	Idem	162	1 "	227	L'observation de cet animal sera rappor- tée lors de l'étude expé- rimentale d'une into- xication su- rajoutée à l'intoxicat. tabagique.

N ^{OS} D'ORDRE	NATURE de L'ANIMAL	VARIÉTÉ DU PRODUIT	TECHNIQUE	Nombre d'injections ou de séances d'insufflation.	Quantité injectée ou nombre d'insufflations.	Durée de l'expérience	OBSERVATIONS
29	Cobaye	Tabac caporal ordinaire.	Idem	177	1 cc	245	L'observation de cet animal sera rapportée lors de l'étude expérimentale de la bacillose surgreffe au cours d'une intoxication tabagique.
12	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Dissolut. aqueuse de fumée 20 0/0, inj. s.-cutanées, intra-veineuse.	32 s.cut. de fumée 20 0/0, 34 int.v. = 66	1 cc	104	
43	Souris	Idem	Insufflation de fumée	4	—	173	
49	Lapin	Tabac importé d'Egypte (2 ^e var.).	Macération 20 0/0, inj. intra-vein. et s.-cutanées.	38 int.v. 41 s.cut. = 79	1 »	174	
69	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Dissolut. aqueuse de fumée 20 0/0, inj. s.-cutanées.	43	1 »	70	Mort accidentelle.
38	Lapin	Tabac Maryland.	Macération 20 0/0, inj. intra-veineuses et sous-cutanées.	40 int.v. 52 s.cut. = 62	1/2 »	112	
5	Souris	Tabac caporal ordinaire.	Insufflations.	10	3 »	26	
41	Souris	Idem	Idem	42	2 »	192	
48	Lapin	Tabac de provenance algérienne	Atmosphère de fumée.	110 heures	—	100	
18	Cobaye	Idem	Idem	id.	—	100	
22	Souris	Idem	Idem	id.	—	100	
19	Cobaye	Idem	Idem	id.	—	100	
32	Lapin	Tabac caporal ordinaire.	Macérat. à 10 0/0, inj. intra-vein., inj. s.-cutanées.	7 int.v. 24 s.cut. = 31	1 »	37	
40	Souris	Idem	Insufflation de fumée.	16	1 »	55	
65	Lapin	Idem	Macérat. à 10 0/0, gavage 10 cc.	93	10 »	130	
66	Lapin	Idem	Dissolut. aqueuse de fumée 20 0/0, gavage de 10 cc.	93	10 »	130	
68	Lapin	Idem	Macérat. à 10 0/0 inj. s.-cutanées.	92	1 »	120	
62	Lapin	Idem	Idem	76	1 »	102	
60	Lapin	Idem	Dissolut. aqueuse de fumée à 20 0/0	56	1 »	75	
59	Lapin	Idem	Dissolut. aqueuse de fumée à 20 0/0	45	1 »	61	

Voici les détails de nos expériences (dans le compte-rendu des constatations histologiques, nous laisserons de côté les lésions possibles rencontrées au niveau de l'encéphale et des capsules surrénales, ces lésions devant faire l'objet d'un chapitre spécial) (1) :

Lapin 6, du poids de 1.765 grammes, reçoit le 23 mai 1907 sous la peau un centimètre cube d'une macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; aucune suite. Les injections sont poursuivies quotidiennement jusqu'au 9 août. Après un repos momentané, l'intoxication est reprise les 15 et 16 août ; le 19 août, vu l'état précaire de l'animal, on le sacrifie.

Pendant toute la durée de l'expérience, l'histoire de ce lapin ne présente que peu de points intéressants. Le 18 juillet, alors que le début de l'intoxication remontait au 23 mai, on découvrit dans ses urines un nuage d'albumine. Le 19 juillet et le 2 août, l'intoxication journalière fut suivie de convulsions généralisées avec dyspnée, mais tous phénomènes passagers. Le 16 août, l'animal considérablement amaigri, comme on pourra le constater plus loin par l'étude de la courbe de poids, demeurait étendu sur le ventre, les pattes allongées. Aussi, étant donné sa cachexie, on le tua.

Courbe de poids : 23 mai, 1.765 grammes ; 27 mai, 1.770 grammes ; 4 juin, 1.850 grammes ; 11 juin, 1.990 grammes ; 17 juin, 2.040 grammes ; 24 juin, 2.110 grammes ; 1^{er} juillet, 1.960 grammes ; 8 juillet, 1.870 grammes ; 16 juillet, 1.960 grammes ; 23 juillet, 2.180 grammes ; 30 juillet, 2.015 grammes ; 7 août, 1.895 grammes ; 16 août, 1.480 grammes ; 19 août, 1.310 grammes (mort).

L'autopsie fut pratiquée deux heures après la mort par temps orageux.

Macroscopiquement, le cœur paraît intact ; son poids est de 9 grammes, ouvert et débarrassé de ses caillots, de 6 grammes.

L'aorte n'offre aucune altération. Il en est de même pour les poumons.

Les reins pèsent respectivement 14 grammes.

Le foie présente à sa surface quelques taches blanc-grisâtre de périhépatite ; la consistance du parenchyme paraît de plus, sous le bistouri, augmentée en certains points.

L'examen histologique donne les résultats suivants.

Sur le myocarde, on relève l'existence d'un très léger degré de sclérose non systématisée.

Au niveau du rein, les glomérules sont intacts. Par contre, on trouve sur les tubuli contorti des altérations cellulaires les plus manifestes, le protoplasma des cellules est fusionné complètement ; toute distinction entre les divers éléments est disparue ; la lumière des tubuli est obstruée

(1) Nous ne rapporterons que les observations les plus intéressantes.

par la desquamation de la partie sus-nucléaire du cytoplasma. Les noyaux n'offrent guère d'altération ; ces lésions sont étendues à la presque totalité du rein. En quelques zones de plus, on relève la présence d'un certain degré de congestion et la lumière de beaucoup de tubes droits est comblée par des cylindres. L'emploi d'un fixateur osmiqué n'a pas décelé de dégénérescence graisseuse.

Le foie montre des modifications très nettes. Il existe dans tout le parenchyme de la glande une sclérose très accentuée siégeant principalement au niveau de l'espace porte d'où elle rayonne tant autour que dans l'intérieur même du lobule hépatique. Ajoutons toutefois que, dans ce dernier cas, elle est plus discrète ; la veine centro-lobulaire est respectée et la sclérose est avant tout et surtout périlobulaire. Dans les espaces portes, la sclérose revêt ordinairement le caractère de sclérose jeune avec infiltration embryonnaire diffuse, intéressant tous les organes de la zone. Les vaisseaux du lobule sont largement dilatés et les travées en sont quelque peu disloquées par les capillaires qui paraissent injectés. En beaucoup d'endroits, cette congestion a amené la production de foyers hémorragiques détruisant l'ordination trabéculaire. Quant au parenchyme, l'emploi des fixateurs osmiqués nous a montré qu'il était atteint de dégénérescence graisseuse.

Cobaye 17, du poids de 465 grammes, reçoit le 23 mai 1907 sous la peau un demi-centimètre cube d'une macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; aucune suite. Des injections semblables sont pratiquées quotidiennement jusqu'au 9 août. Durant ce laps de temps, l'intoxication est bien supportée sauf les 25 mai, 6 et 19 juin, 30 et 31 juillet, 5, 6 et 7 août où des convulsions apparaissent à la suite de l'injection habituelle. De plus le 22 juin, l'animal a mis bas 4 petits morts-nés.

Du 9 août au 5 septembre, le cobaye ne subit que deux injections qui donnent lieu à des convulsions.

Du 5 au 17 septembre, les injections sont reprises tous les deux jours, et à partir du 17 septembre jusqu'au 29 novembre, elles sont pratiquées chaque jour ; pendant cette période les convulsions n'ont plus reparu qu'une seule fois le 11 novembre. Le 29 novembre, l'animal meurt à 6 heures du soir.

Courbe de poids : 23 mai, 465 grammes ; 27 mai, 490 grammes ; 4 juin, 560 grammes ; 11 juin, 690 grammes ; 17 juin, 730 grammes ; 26 juin, 510 grammes ; 1^{er} juillet, 490 grammes ; 8 juillet, 465 grammes ; 16 juillet, 480 grammes ; 23 juillet, 515 grammes ; 30 juillet, 455 grammes ; 7 août, 470 grammes ; 16 août, 370 grammes ; 5 septembre, 470 grammes ; 17 septembre, 470 grammes ; 25 septembre, 460 grammes ; 3 octobre, 460 grammes ; 10 octobre, 400 grammes ; 17 octobre, 445 grammes ; 26 octobre, 460 grammes ; 5 novembre, 475 grammes ; 21 novembre, 430 grammes ; 27 novembre, 420 grammes ; 29 novembre, 400 grammes (mort).

L'autopsie pratiquée immédiatement révèle l'existence de périhépatite fort marquée.

Le foie lui-même est plutôt petit, dur, criant sous le scalpel et sur la tranche se dessine un fin réseau blanchâtre rayonnant de la surface de la glande dans sa profondeur. Les poumons sont congestionnés ; les reins n'offrent aucune altération ; le cœur et l'aorte sont sains.

L'examen histologique donne lieu aux constatations suivantes :

Les coupes du foie montrent la présence d'une sclérose jeune, riche en cellules, groupées autour de l'espace porte. Ce tissu de néoformation envoie quelques fins prolongements dans les fentes de Kiernan ; aucun organe de l'espace porte ne paraît plus spécialement touché, et les manchons des cellules embryonnaires se voient aussi bien autour du canicule biliaire que du rameau veineux ; parfois on rencontre une thrombose de la veine ; parfois encore des néo-canalicules. Le parenchyme lui-même est fort congestionné et en certains points les capillaires se sont rompus. Autour des îlots de sclérose commençante, le tissu glandulaire revêt un aspect clair qui répond, comme le démontre l'emploi d'un fixateur osmié, à une dégénérescence graisseuse assez accusée.

Sur les coupes de rein, les glomérules apparaissent normaux sans altération du bouquet vasculaire ou de la capsule sans exsudat intra-capsulaire. Par contre, au niveau de certains tubuli contorti, les cellules sont manifestement altérées : beaucoup d'entre elles sont desquamées en totalité dans la lumière du tube ; dans ce cas, la portion sus-nucléaire, centrale, seule de la cellule a été abrasée. Le noyau est souvent condensé, réduit de volume. Pas de lésions sur les anses de Henlé ni sur les tubes droits ; pas de sclérose, mais congestion extrême de tout l'organe.

Lapin 14, du poids de 4.535 grammes, reçoit le 25 mai 1907 dans la veine marginale de l'oreille un demi-centimètre cube d'une macération de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) à 20 0/0. Du 25 mai au 15 juin ces injections sont poursuivies quotidiennement. Elles donnent lieu aux réactions habituelles, le plus souvent phénomènes convulsifs. Quelquefois (beaucoup plus rarement) seul un tremblement succède à l'administration du toxique.

Du 15 au 25 juin, l'animal est laissé au repos, l'état de ses oreilles rendant les injections intra-veineuses fort difficiles.

Reprises du 25 au 27 juin, elles font apparaître à nouveau les accidents classiques, mais elles sont bientôt abandonnées et on leur substitue désormais les injections sous-cutanées. Celles-ci sont pratiquées journellement du 27 juin au 7 août ; elles sont mal tolérées ; à leur suite, le lapin demeure asthénici, immobile pendant une dizaine de minutes, le 12 juillet il présente du tremblement et le 17 juillet des convulsions en tous points analogues à celles qui se montraient par injection intra-veineuse. Le même jour, les urines examinées contenaient de l'albumine.

Du 7 août au 5 septembre, l'animal est mis au repos.

Les injections sont alors reprises du 5 au 14 septembre, tous les deux jours, puis quotidiennement du 14 septembre au 21 octobre. Depuis le 11 octobre, le lapin a une parésie persistante de l'arrière-train, aussi vu sa cachexie profonde est-il sacrifié le 22 octobre.

Courbe de poids : 25 mai, 1.535 grammes ; 27 mai, 1.770 grammes ; 4 juin, 1.595 grammes ; 11 juin, 1.610 grammes ; 17 juin, 1.530 grammes ; 1^{er} juillet, 1.510 grammes ; 8 juillet, 1.540 grammes ; 16 juillet, 1.480 grammes ; 23 juillet, 1.600 grammes ; 30 juillet, 1.465 grammes ; 7 août, 1.580 grammes ; 16 août, 1.410 grammes ; 5 septembre, 1.715 grammes ; 17 septembre, 1.570 grammes ; 25 septembre, 1.590 grammes ; 3 octobre, 1.560 grammes ; 10 octobre, 1.420 grammes ; 22 octobre, 1.515 grammes (mort).

La *nécropsie* pratiquée une heure après la mort montre que les poumons sont normaux ainsi que l'aorte et le cœur ; ce dernier pèse 6 grammes. Les reins sont macroscopiquement sains, ils pèsent respectivement 11 gr. 10 et 11 gr. 20 ; le foie lui-même ne paraît nullement altéré.

A l'examen histologique, au contraire, le parenchyme hépatique apparaît comme ayant subi une dégénérescence graisseuse très accentuée ainsi que le font voir les coupes de fragments d'organes fixés à l'acide osmique. En outre, on relève la présence d'une sclérose molle fort riche en cellules ayant pour point de départ l'espace porte (espace portite) et de là rayonnant dans la fente de Kiernan, de manière à esquisser ainsi une ébauche de cirrhose périlobulaire. Enfin dans son ensemble le foie est congestionné et cette congestion va jusqu'à entraîner des raptus hémorragiques assez nombreux.

Cette même congestion se retrouve sur les coupes du rein ; les capillaires y sont distendus, bourrés d'hématies, mais non rompus toutefois. Les glomérules sont intacts ; par contre les tubuli contorti offrent les altérations habituelles vues plus haut ; l'anse de Henlé est saine et il n'y a aucune trace de sclérose sur toute l'étendue de la préparation.

Lapin 17, du poids de 1.620 grammes, reçoit le 25 mai 1907, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la peau du ventre, un centimètre cube d'une macération de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) à 20 0/0. Cette pratique est continuée quotidiennement du 25 mai au 9 août sans suites immédiates, sauf les 11 et 19 juin où quelques convulsions surviennent. Mais, c'est un fait à noter, l'animal présente toujours pendant une dizaine de minutes après l'injection une asthénie prononcée.

Du 9 août au 5 septembre, le lapin est mis au repos et ne subit que deux injections les 15 et 16 août.

Du 5 septembre au 24 octobre les injections sont faites d'abord tous les deux jours (du 5 au 17 septembre), puis journellement.

Le 24 octobre, l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Courbe de poids : 25 mai, 1.620 grammes ; 27 mai, 1.620 grammes ;

4 juin, 1.505 grammes ; 11 juin, 1.480 grammes ; 17 juin, 1.710 grammes ; 24 juin, 1.520 grammes ; 1^{er} juillet, 1.580 grammes ; 8 juillet, 1.560 grammes ; 23 juillet, 1.640 grammes ; 30 juillet, 1.540 grammes ; 7 août, 1.695 grammes ; 16 août, 1.680 grammes ; 5 septembre, 2.215 grammes ; 17 septembre, 2.175 grammes ; 24 septembre, 2.300 grammes ; 2 octobre, 2.280 grammes ; 10 octobre, 1.950 grammes ; 17 octobre, 1.860 grammes ; 24 octobre, 1.480 grammes (mort).

A l'autopsie faite un temps indéterminé après la mort, les poumons ainsi que le cœur et l'aorte sont reconnus sains. Le foie est volumineux et sa face antéro-supérieure présente des plaques de périhépatite ; la consistance du parenchyme paraît augmentée, il crie sous le bistouri. Les reins sont gros (rein droit, 13 gr. 25 ; rein gauche, 13 gr.), mais se décortiquent aisément. Le rein gauche est marbré et sa substance corticale est notablement réduite d'étendue.

A l'examen histologique, le foie est le siège d'un début de sclérose au niveau de l'espace porte envoyant des pointes d'accroissement entre les lobules vers les autres espaces, sans toutefois les rejoindre. L'espace porte est intéressé dans tous ses éléments et est atteint d'une dégénérescence graisseuse assez marquée, mise en évidence par le fixateur osmié ; la congestion de la glande et les raptus sanguins font défaut.

Sur les coupes de rein apparaît une glomérulo-néphrite très nette, sous forme d'un exsudat de nature albumineuse répandue autour du bouquet vasculaire et d'une chute partielle de l'endothélium revêtant la capsule. Les tubuli contorti et la branche descendante de Henlé présentent en certains points un degré très prononcé de cytolysé protoplasmique et quelques cylindres hyalins encombrant la lumière des canaux droits. Ajoutons que tout l'organe est extrêmement congestionné et qu'en plusieurs endroits les capillaires se sont rompus, donnant ainsi lieu à de petits foyers hémorragiques.

Lapin 70, du poids de 1.890 grammes, reçoit le 27 janvier 1908 sous la peau un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 10 0/0. Ces injections sont poursuivies quotidiennement du 27 janvier au 11 avril sans donner lieu à aucun incident immédiat.

Le 11 avril, l'animal est sacrifié.

Courbe de poids : 27 janvier, 1.890 grammes ; 30 janvier, 1.740 grammes ; 20 février, 2.210 grammes ; 20 février, 2.290 grammes ; 6 mars, 2.230 grammes ; 6 avril, 2.515 grammes ; 11 avril, 2.720 grammes (mort).

L'autopsie pratiquée immédiatement ne montre aucune altération macroscopique des poumons, du foie et des reins. Le cœur pèse 10 gr. 25. Par contre, dans les portions thoraciques et abdominales de l'aorte, on trouve plusieurs plaques calcaires d'athérome, les unes ovalaires, les autres irrégulières, de dimensions variables.

L'examen histologique porta sur des fragments de foie et de rein.

Quand on observe les coupes de foie à un faible grossissement, on est frappé de l'existence de bandes de tissu fibreux isolant en certains points les lobules. Cette disposition est surtout très nette sur les préparations à l'hématéine Van Gieson et au Magenta-Cajal. En d'autres endroits, la sclérose n'est qu'esquissée. Le point de départ de cette néoformation est l'espace porte où chacun des éléments est également intéressé. Ajoutons que les néo-canalicules biliaires se voient fréquemment. Quant au parenchyme lui-même, les cellules sont les unes d'apparence normale ; beaucoup d'autres ont un protoplasma granuleux au centre duquel le noyau s'est condensé, prenant en bloc uniformément la matière colorante. Les vaisseaux sont intacts et il ne semble pas exister de congestion de la glande.

Le rein d'une façon générale est normal, aucune altération n'est relevée au niveau des glomérules ou des tubuli contorti dont la bordure en brosse est respectée ; aucune trace de sclérose ni d'hémorragie ; une congestion assez grande de l'organe est le seul fait à signaler.

Lapin 71, du poids de 1.580 grammes, reçoit le 27 mai 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Du 28 mai au 9 août, les injections sont faites quotidiennement ; aucune suite, sauf des crises de diarrhée qui surviennent les 29 mai, 4 et 6 juin. De plus, le 9 août, les urines recueillies contiennent de l'albumine.

Du 9 août au 5 septembre, l'animal est mis au repos, sauf deux injections les 14 et 15 août.

Du 5 septembre au 18 décembre, les injections sont reprises d'abord tous les deux jours (du 5 au 15 septembre), puis quotidiennement. Du 18 au 28 décembre, le lapin est mis au repos. Du 28 décembre 1907 au 11 avril 1908, les injections sont pratiquées à nouveau ; le 11 avril, l'animal est sacrifié.

Courbe de poids : 27 mai, 1.580 grammes ; 30 mai, 1.530 grammes ; 11 juin, 1.450 grammes ; 17 juin, 1.815 grammes ; 24 juin, 1.980 grammes ; 1^{er} juillet, 1.905 grammes ; 8 juillet, 2.065 grammes ; 16 juillet, 2.170 grammes ; 23 juillet, 2.370 grammes ; 30 juillet, 2.220 grammes ; 7 août, 2.420 grammes ; 16 août, 2.400 grammes ; 5 septembre, 3.080 grammes ; 17 septembre, 3.020 grammes ; 25 septembre, 3.100 grammes ; 5 octobre, 2.990 grammes ; 10 octobre, 2.870 grammes ; 17 octobre, 3.200 grammes ; 25 octobre, 3.280 grammes ; 5 novembre, 3.470 grammes ; 18 novembre, 3.540 grammes ; 26 novembre, 3.480 grammes ; 5 décembre, 3.375 grammes ; 30 décembre, 3.620 grammes ; 8 janvier, 3.820 grammes ; 20 janvier, 3.700 grammes ; 30 janvier, 3.740 grammes ; 13 février, 3.230 grammes ; 21 février, 3.740 grammes ; 28 février, 3.650 grammes ; 6 mars, 3.570 grammes ; 7 avril, 3.555 grammes ; 14 avril, 3.300 grammes (après saignée à blanc).

La *nécropsie* pratiquée immédiatement ne montre aucune lésion des pou-

mons, du cœur ou de l'aorte. Le foie est volumineux (110 gr.), mais n'offre d'autre altération que de la périhépatite. Les reins semblent sains : le rein droit pèse 11 gr. 5, le rein gauche 12 grammes.

L'examen histologique du foie et du rein donne les résultats suivants : quand on parcourt les coupes de foie on est aussitôt frappé de la richesse de cet organe en tissu conjonctif à divers stades de son évolution. Ce tissu est surtout répandu dans les espaces portes sans systématisation pour l'un des organes de cet espace et de là rayonne entre les lobules hépatiques, d'où de véritables anneaux de sclérose autour de plusieurs d'entre eux. De plus, de la bande de tissu néoformé située dans les fentes de Kiernan partent de fins prolongements conjonctifs disséquant les cellules voisines du parenchyme. Le même fait se constate dans les parties de la glande sous-jacente à la capsule, notablement épaissie, qui donne naissance à un fin processus conjonctif, venant de même isoler une par une les cellules du lobule : le fait est surtout bien visible sur les préparations traitées par la safranine Cajal et l'hématéine Van Gieson. Le parenchyme lui-même présente au voisinage des travées de sclérose des altérations consistant surtout en dégénérescence granuleuse avec piknose fréquente du noyau ; la veine centro-lobulaire est respectée.

L'étude des coupes de rein montre l'existence d'une néphrite parcellaire : les glomérules sont en général intacts, mais il existe une légère réaction conjonctive autour de plusieurs d'entre eux. Si beaucoup de tubuli contorti sont normaux, un certain nombre présentent tantôt une abrasion de la portion sus-nucléaire du protoplasma de leurs cellules et leurs noyaux sont plus ou moins condensés, prenant uniformément la matière colorante ; tantôt même les cellules sont complètement tombées et on en retrouve dans la lumière du tube urinifère, en aval. En d'autres points encore, plusieurs tubuli contorti paraissent fusionnés ; il est difficile de retrouver chez eux la basale et dans cette masse protoplasmique se voient des noyaux en carolyse. Peu ou pas de lésions des autres portions du tube urinifère ; notons un degré assez prononcé de congestion de tout l'organe.

Cobaye 11, du poids de 415 grammes, reçoit le 27 mai 1907 sous la peau du ventre un demi-centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée caporal ordinaire à 20 0/0. Ces injections furent poursuivies journellement sans aucun incident du 28 mai au 9 août. L'animal fut alors mis au repos jusqu'au 5 septembre (sauf deux injections pratiquées les 14 et 15 août). Du 5 septembre au 20 novembre les injections furent reprises d'abord tous les deux jours (du 5 au 15 septembre), puis quotidiennement. Le 20 novembre, le cobaye fut sacrifié.

Courbe de poids : 27 mai, 415 grammes ; 4 juin, 440 grammes ; 11 juin, 480 grammes, 17 juin, 495 grammes ; 24 juin, 520 grammes ; 1^{er} juillet, 470 grammes ; 8 juillet, 465 grammes ; 16 juillet, 480 grammes ; 23 juillet, 495 grammes ; 30 juillet, 455 grammes ; 7 août, 480 grammes ; 16 août,

435 grammes ; 5 septembre, 540 grammes ; 17 septembre, 540 grammes ; 25 septembre, 480 grammes ; 3 octobre, 480 grammes ; 10 octobre, 415 grammes ; 17 octobre, 470 grammes ; 25 octobre, 480 grammes ; 5 novembre, 795 grammes ; 18 novembre, 450 grammes.

L'autopsie pratiquée aussitôt après la mort ne donne lieu à aucune constatation intéressante. A l'examen histologique, le foie est légèrement congestionné, mais ne présente pas d'îlots de nécrose, de dégénérescence graisseuse ni d'hémorragies. En certains points, le protoplasma de la cellule revêt un aspect granuleux avec condensation du noyau.

Le rein offre en plusieurs endroits des altérations siégeant au niveau de quelques tubuli contorti : il existe là de la cytolysse protoplasmique avec desquamation d'une partie de la cellule formant un magma qui remplit la lumière du tube ; ces lésions sont parcellaires. En d'autres zones les tubuli contorti n'ont aucune altération dans leur protoplasma et leur noyau ; les glomérules sont congestionnés. Au reste le rein dans sa totalité est hyperémié et il semble même qu'il existe sur tout son territoire une stase sanguine ayant entraîné l'ectasie des vaisseaux. L'emploi des fixateurs osmiés ne révèle pas de dégénérescence graisseuse.

Lapin 13, du poids de 790 grammes reçoit le 29 mai 1907 dans la veine marginale de l'oreille un demi-centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) à 20 0/0. Du 29 mai au 9 août, les injections intra-veineuses sont poursuivies, elles sont suivies des accidents habituels. De plus le 17 juillet les urines de l'animal contiennent de l'albumine. Du 9 août au 5 septembre le lapin est mis au repos (sauf les 15 et 16 août). Du 5 au 10 septembre les injections intra-veineuses sont faites tous les deux jours vu l'état des oreilles de l'animal ; les injections sont faites quotidiennement sous la peau du ventre du 10 septembre au 22 octobre. A cette date, le lapin, très asthénisé, présente une sorte d'œdème gélatiniforme le long du rachis, en particulier au niveau des lombes ; on le sacrifie.

Courbe de poids : 29 mai, 1.690 grammes ; 4 juin, 1.910 grammes ; 11 juin, 2.030 grammes ; 17 juin, 1.935 grammes ; 23 juin, 2.040 grammes ; 1^{er} juillet, 2.030 grammes ; 8 juillet, 2.085 grammes ; 16 juillet, 2.170 grammes ; 23 juillet, 2.345 grammes ; 30 juillet, 2.130 grammes ; 7 août, 2.315 grammes ; 16 août, 2.295 grammes ; 5 septembre, 2.720 grammes ; 17 septembre, 2.480 grammes ; 25 septembre, 2.530 grammes ; 3 octobre, 2.580 grammes ; 10 octobre, 2.510 grammes ; 17 octobre, 2.015 grammes ; 22 octobre, 1.870 grammes (mort).

L'autopsie est pratiquée immédiatement ; le cœur est sain ainsi que l'aorte incisée jusqu'à sa bifurcation ; les deux organes pèsent ensemble 7 grammes, les poumons ne sont pas altérés. Le foie prend en certains points un aspect craquelé, fissuré, il est volumineux et légèrement déco-

loré. La coupe ne montre rien d'anormal. Les reins du poids respectif de 12 grammes se décortiquent aisément.

L'examen histologique fut pratiqué sur des fragments de foie et de rein : les préparations du rein décèlent les mêmes lésions que celles rencontrées plus haut : mêmes altérations des tubuli contorti avec cylindres encombrant la lumière de certains tubes droits ; absence de congestion et de glomérulité.

Les coupes de foie font reconnaître l'existence d'une légère sclérose périlobulaire. En outre, les vaisseaux paraissent dilatés et en de nombreux points du parenchyme se rencontrent des hémorragies. La substance glandulaire elle-même est touchée : le protoplasma des cellules en beaucoup de régions donne l'impression de tuméfaction trouble ; le noyau est pâle et a mal pris la matière colorante. Ajoutons que les fixateurs osmiés révèlent la présence d'une légère dégénérescence graisseuse.

Cobaye 15, du poids de 545 grammes, reçoit le 29 mai 1907 sous la peau du ventre un demi-centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété) à 20 0/0. Ces injections sont poursuivies journellement du 29 mai au 9 août ; elles sont toujours suivies d'une asthénie profonde durant une dizaine de minutes. De plus l'animal a avorté le 18 juin et il est mis au repos du 9 août au 5 septembre (sauf deux injections pratiquées les 15 et 16 août). Du 5 septembre au 21 novembre les injections sont faites à nouveau, d'abord tous les deux jours du 5 au 15 septembre, puis quotidiennement, rien à signaler dans cette période sauf que depuis le 17 septembre le cobaye présente un torticolis droit et s'exagérant avec le temps. Le 21 novembre, l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Courbe de poids : 29 mai, 545 grammes ; 4 juin, 550 grammes ; 11 juin 670 grammes ; 17 juin, 690 grammes ; 24 juin, 540 grammes ; 1^{er} juillet, 545 grammes ; 8 juillet, 540 grammes ; 16 juillet, 535 grammes ; 23 juillet, 580 grammes ; 30 juillet, 505 grammes ; 7 août, 535 grammes ; 16 août, 570 grammes ; 3 septembre, 540 grammes ; 17 septembre, 510 grammes ; 25 septembre, 490 grammes ; 3 octobre, 480 grammes ; 10 octobre, 395 grammes ; 17 octobre, 450 grammes ; 25 octobre, 445 grammes ; 5 novembre, 510 grammes ; 18 novembre, 465 grammes.

L'autopsie pratiquée un temps indéterminé après la mort ne donne lieu à aucune constatation intéressante en dehors des poumons qui sont congestionnés ; le foie, les reins, le cœur et l'aorte n'ont aucune lésion appréciable.

À l'examen histologique, le myocarde n'offre aucune altération de la fibre cardiaque elle-même ; par contre existe en certains points de la coupe une sclérose vasculaire débutante et un léger degré d'infiltration interstitielle.

L'étude des préparations du foie décèle l'existence d'une infiltration embryonnaire siégeant au niveau de l'espace porte envoyant quelques

pointes d'accroissement dans les fentes de Kiernan. Sur certaines coupes telles que celles traitées par le Magenta-Cajal, la sclérose paraît plus âgée, se localisant surtout autour du rameau porte. Quant au parenchyme lui-même, beaucoup de ses cellules sont presque entièrement dépourvues de protoplasma, sauf une légère bande persistant autour du noyau. Celui-ci est lui-même altéré ; il a pris un aspect clair et l'on s'y voit plus qu'un ou deux grains de chromatine disposés à la périphérie ; sa membrane d'enveloppe est fort mince. Toute la glande est congestionnée et cette congestion va jusqu'à amener la formation de véritables hémorragies.

Le rein n'offre guère de lésions, en dehors d'un certain degré de congestion. Les glomérules sont pour la plupart nets ; les tubuli contorti, à part quelques-uns, respectés dans leur structure. Les altérations rencontrées chez les autres tubuli sont de même ordre que celles signalées plus haut.

Lapin 67, du poids de 1.300 grammes, reçoit le 11 juin 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Du 11 juin au 9 août les injections sont faites quotidiennement, puis l'animal est mis au repos du 9 août au 5 septembre sauf deux injections les 15 et 16 août. Du 5 septembre au 18 décembre les injections sont pratiquées tout d'abord tous les deux jours du 5 au 17 septembre, puis journallement. Du 18 au 28 décembre, nouveau repos. Du 28 décembre 1908 au 19 février 1908, nouvelle série d'injections. Du 19 février au 24 repos. Du 24 février au 23 mars nouvelle série d'injections. Pendant toute cette longue période qui s'étend du 11 juin 1907 au 23 mars 1908, la lapine n'a pas eu moins de 4 avortements. Elle est sacrifiée le 23 mars.

Courbe de poids : 11 juin, 1.300 grammes ; 17 juin, 1.400 grammes ; 24 juin, 1.450 grammes ; 1^{er} juillet, 1.485 grammes ; 8 juillet, 1.680 grammes ; 16 juillet, 1.770 grammes ; 23 juillet, 1.925 grammes ; 30 juillet, 1.935 grammes ; 7 août, 2.015 grammes ; 16 août, 2.000 grammes ; 5 septembre, 2.680 grammes ; 17 septembre 2.620 grammes ; 25 septembre, 2.770 grammes ; 27 septembre, 2.610 grammes (après avortement) ; 3 octobre, 2.620 grammes ; 10 octobre, 2.550 grammes ; 17 octobre 2.675 grammes ; 25 octobre, 2.770 grammes ; 5 novembre, 2.995 grammes ; 18 novembre, 3.080 grammes ; 26 novembre, 2.860 grammes ; 5 décembre, 2.785 grammes ; 30 décembre, 3.210 grammes ; 8 janvier, 2.900 grammes ; 20 janvier, 3.080 grammes ; 30 janvier, 3.240 grammes ; 13 février, 3.640 grammes ; 28 février, 3.200 grammes ; 6 mars, 3.210 grammes ; 23 mars, 3.400 grammes (mort).

L'autopsie est pratiquée une demi-heure après que l'animal a été saigné à blanc. Aucun organe ne paraît altéré : le cœur, 11 grammes, et l'aorte sont sains ainsi que le foie, 138 grammes, le rein gauche, 12 grammes, et le rein droit 11 grammes.

L'examen histologique de plusieurs fragments de ces organes donne lieu aux constatations suivantes :

Les préparations de foie montrent l'existence d'une espace portite diffuse d'où partent des bandes de sclérose très étendues dessinant une cirrhose annulaire des plus nettes et un début d'infiltration conjonctive, au voisinage de ces bandes, vient disséquer une à une les cellules hépatiques voisines. Toute la glande est fort congestionnée mais sans hémorragies. Le parenchyme lui-même présente en certains points de la dégénérescence grasseuse, en d'autres points de la dégénérescence granuleuse du protoplasma avec état piknotique du noyau.

Les lésions constatées sur les préparations de rein sont des plus grandes ; elles consistent surtout en une destruction presque complète de beaucoup de tubuli contorti. Parfois, au niveau de la basale, persiste une légère bande protoplasmique, mais la presque totalité des cellules s'est éliminée et l'on en trouve des fragments en aval dans les autres segments du tube urinifère. La capsule du glomérule est dilatée par suite d'une congestion très marquée de tout l'organe retentissant sur le bouquet vasculaire. Il n'existe aucune réaction conjonctive, aucune hémorragie sur la coupe.

Lapin 50, du poids de 1.405 grammes, reçoit le 11 juin 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) à 20 0/0. Les injections sont faites journellement du 9 juin au 9 août, suspendues du 9 août au 5 septembre, (sauf les 15 et 16 août), reprises du 5 septembre au 18 décembre, d'abord tous les deux jours (du 5 au 17 septembre), puis quotidiennement, suspendues à nouveau du 18 au 28 décembre, enfin pratiquées chaque jour du 28 décembre 1907 au 19 janvier 1908, date à laquelle on sacrifie l'animal. Pendant toute cette période, aucun incident ne mérite d'être rapporté.

Courbe de poids : 11 juin, 1.405 grammes ; 17 juin, 1.420 grammes ; 24 juin, 1.450 grammes ; 1^{er} juillet, 1.445 grammes ; 8 juillet, 1.545 grammes ; 16 juillet, 1.690 grammes ; 23 juillet, 1.840 grammes ; 30 juillet, 1.730 grammes ; 7 août, 1.860 grammes ; 16 août, 1.820 grammes ; 5 septembre, 2.170 grammes ; 17 septembre, 2.120 grammes ; 25 septembre, 2.260 grammes ; 5 novembre, 2.360 grammes ; 18 novembre, 2.475 grammes ; 26 novembre, 2.420 grammes ; 5 décembre, 2.270 grammes ; 30 décembre, 2.640 grammes ; 8 janvier, 2.560 grammes ; 19 janvier, 2.250 grammes (mort).

L'autopsie pratiquée aussitôt montre l'existence d'une congestion du poumon gauche ; le cœur et l'aorte sont sains ; le foie est congestionné en augmenté de volume (112 gr.), les reins se décortiquent facilement, mais sont pâles et décolorés (rein droit, 10 gr. ; rein gauche, 10 gr. 20). L'examen des coupes de foie et de rein révèle l'existence des altérations suivantes :

Le foie accuse au microscope une sclérose assez avancée, riche en fibres, ayant son point de départ dans l'espace porte sans systématisation à l'un

des organes de cet espace (espace portite). De là, la sclérose rayonne entre les lobules, les isolant quelquefois par un véritable anneau complet. Les cellules hépatiques voisines de ces bandes sont elles-mêmes dissociées par du tissu conjonctif s'infiltrant le long des capillaires et souvent l'on note la sclérose concomitante quoiqu'à un degré moindre de la veine centro-lobulaire. Dans l'espace porte le canalicule biliaire ne paraît pas spécialement intéressé, mais fréquemment se voient des néocanalicules. Le parenchyme lui-même en plusieurs endroits a un état granuleux ou vacuolaire coïncidant avec une piknose des noyaux.

Les préparations de rein ont un aspect variable suivant le point de la coupe examinée. En certaines zones, l'organe paraît sain. En d'autres existent des altérations analogues à celles rencontrées plus haut chez les autres animaux ; le fait intéressant ici est l'existence d'une légère réaction conjonctive, périglomérulaire, épaississant la capsule de Bowman et s'étendant de là aux tubuli voisins. Nous n'avons relevé aucune trace de congestion, ni d'hémorragie dans le parenchyme.

Lapin 7, du poids de 1.235 grammes, reçoit le 11 juin 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Egypte (2^e variété) à 10 0/0. Du 11 juin au 28 juillet, les injections sont faites quotidiennement. Le 28 juillet, l'animal est placé au repos jusqu'au 15 août. Les injections sont reprises les 15 et 16 août, mais vu l'état du lapin on le sacrifie le 21 août.

Courbe de poids : 11 juin, 1.235 grammes ; 17 juin, 1.150 grammes ; 24 juin, 1.280 grammes ; 1^{er} juillet, 1.370 grammes, 8 juillet, 1.500 grammes ; 16 juillet, 1.570 grammes ; 23 juillet, 1.540 grammes ; 30 juillet, 1.150 grammes ; 7 août, 1.470 grammes ; 16 août, 1.790 grammes ; 21 août, 1.545 grammes (mort).

L'autopsie pratiquée aussitôt ne montre aucune lésion apparente, le cœur et l'aorte sont sains ; ce dernier pèse, débarrassé de ses caillots, 4 grammes ; le foie et les reins ainsi que les poumons n'ont aucune altération appréciable.

L'étude des coupes de foie démontre une atteinte profonde de la plupart des cellules hépatiques ; elle présente une sorte de vacuolisation, indice d'une dégénérescence graisseuse, ainsi que le fait constater l'emploi de réactif osmique ; les noyaux par contre demeurent bien colorés. On ne voit aucun foyer hémorragique, mais sur certaines préparations, on relève dans quelques espaces portes une sclérose légère, pauvre en cellules et qui ne se prolonge pas dans les fentes de Kiernan.

L'examen histologique du rein ne décèle pas de congestion ni d'hémorragie. La seule lésion observée, sur la nature de laquelle nous devons faire quelques réserves, est l'abrasion de la portion sus-nucléaire des cellules de tubuli contorti, abrasion entraînant l'encombrement de la lumière des tubes alors que les noyaux sont peu touchés. Sur les coupes de fragments

de rein fixés par les réactifs osmiques, on ne trouve en aucun point de dégénérescence graisseuse.

Lapin 8, du poids de 1.080 grammes, reçoit le 11 juin 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac de provenance russe. Les injections sont ainsi faites quotidiennement sans suites du 11 juin au 8 août. Du 8 au 22 août, l'animal est mis au repos (sauf deux injections pratiquées les 15 et 16 août); le 22 août, le lapin est sacrifié.

Courbe de poids : 11 juin, 1.080 grammes ; 17 juin, 970 grammes ; 24 juin, 1.080 grammes ; 1^{er} juillet, 1.190 grammes ; 8 juillet, 1.235 grammes ; 16 juillet, 1.360 grammes ; 23 juillet, 1.488 grammes ; 30 juillet, 1.420 grammes ; 7 août, 1.550 grammes ; 16 août, 1.420 grammes ; 22 août, 1.390 grammes (mort).

La *nécropsie* pratiquée aussitôt ne révèle dans aucun organe (foie, poumons, cœur, aorte, reins) de lésions appréciables.

L'étude du parenchyme hépatique fait connaître l'existence d'une dégénérescence graisseuse très accusée. Il n'y a guère que quelques traces de sclérose au niveau des fentes ou des espaces de Kiernan, mais par contre les vaisseaux sont distendus et en certains points de la glande on aperçoit de véritables lacs hémorragiques ayant bouleversé la structure de quelques lobules.

L'examen des coupes de rein révèle exactement des altérations de même nature que celles rencontrées chez le précédent animal ; aucune modification n'est constatée dans la structure du glomérule et ainsi que le démontrent les réactifs osmiques la dégénérescence graisseuse fait défaut.

Lapin 16, du poids de 1.290 grammes, reçoit le 11 juin 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac Orient préparé dans les manufactures françaises à 10 0/0. Du 11 juin au 9 août, les injections sont poursuivies journellement sans suites appréciables. Du 9 août au 5 septembre, l'animal est mis au repos (sauf deux injections les 15 et 16 août). Du 5 septembre au 22 octobre les injections sont reprises d'abord tous les deux jours (du 5 au 17 septembre), puis quotidiennement. Le 23 octobre le lapin est sacrifié.

Courbe de poids : 11 juin, 1.290 grammes ; 17 juin, 1.295 grammes ; 24 juin, 1.400 grammes ; 1^{er} juillet, 1.460 grammes ; 8 juillet, 1.550 grammes ; 16 juillet, 1.560 grammes ; 23 juillet, 1.685 grammes ; 30 juillet, 1.650 grammes ; 7 août, 1.830 grammes ; 16 août, 1.790 grammes ; 5 septembre, 2.285 grammes ; 17 septembre, 2.250 grammes ; 25 septembre, 2.380 grammes ; 3 octobre, 2.230 grammes ; 11 octobre, 2.160 grammes ; 17 octobre, 2.320 grammes ; 23 octobre, 2.180 grammes (mort).

L'*autopsie* pratiquée aussitôt ne donne lieu à aucune constatation intéressante : le cœur et l'aorte (celle-ci enlevée jusqu'à sa bifurcation) sont

sains et pèsent réunis 8 gr. 10. Les poumons sont normaux ; les reins sont congestionnés, mais leur capsule s'enlève aisément (rein droit 12 gr. 20, rein gauche 11 gr. 80). Le foie est volumineux, 120 grammes, et crie sous le scalpel. L'examen histologique porte sur des fragments de foie et de rein.

L'étude microscopique du foie démontre l'existence d'une congestion extrême de toute la glande allant jusqu'à la production de nappes hémorragiques : le fait est surtout très net sur les préparations à l'hématéine-Van Gieson. Il existe de plus une légère infiltration embryonnaire de l'espace porte sous forme d'espace portite diffuse et sur quelques coupes on voit cette infiltration envahir les fentes périlobulaires, esquisant la cirrhose annulaire ; la veine centrale est intacte ; quant au rameau porte, il est intéressé dans sa néoformation. Le parenchyme lui-même est le siège d'un certain degré de dégénérescence granuleuse ; les noyaux ont pris fortement la matière colorante et d'une manière uniforme.

L'examen du rein, outre une congestion très marquée de tout l'organe, met en relief la présence des lésions très accentuées des tubuli contorti. Chez ceux-ci, le protoplasma des diverses cellules est fusionné et dans cette masse on retrouve des débris des noyaux. Chez d'autres, il ne persiste guère que la basale et une bande de protoplasma. Souvent dans les tubes droits se retrouvent des cellules en voie d'élimination. Les glomérules par contre sont peu ou pas touchés sauf une distension du bouquet vasculaire s'appliquant contre la capsule de Bowman.

Cobaye 16, du poids de 710 grammes, reçoit le 18 juin 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) à 20 0/0.

Les injections sont faites journellement du 18 juin au 9 août sans autre suites immédiates qu'un certain degré d'asthénie durant une dizaine de minutes. De plus l'animal a mis bas trois morts-nés le 1^{er} juillet. Du 9 août au 5 septembre, le cobaye est mis au repos (sauf deux injections les 15 et 16 août). Du 5 septembre au 23 novembre, les injections sont reprises d'abord tous les deux jours (du 5 au 17 septembre), puis quotidiennement. Le 23 novembre, l'animal est sacrifié.

Courbe de poids : 18 juin, 710 grammes ; 24 juin, 730 grammes ; 1^{er} juillet, 760 grammes ; 16 juillet, 490 grammes ; 23 juillet, 530 grammes ; 30 juillet, 465 grammes ; 7 août, 510 grammes ; 16 août, 460 grammes ; 5 septembre, 510 grammes ; 17 septembre, 490 grammes ; 25 septembre, 480 grammes ; 3 octobre, 470 grammes ; 10 octobre, 390 grammes ; 17 octobre, 455 grammes ; 25 octobre, 445 grammes ; 5 novembre, 460 grammes ; 18 novembre, 470 grammes ; 23 novembre, 470 grammes (mort).

L'autopsie pratiquée aussitôt ne démontre aucune autre lésion qu'une périhépatite assez prononcée principalement sur la face antéro-supérieure de l'organe ; le foie lui-même paraît sain macroscopiquement ainsi que les reins, les poumons, le cœur et l'aorte.

L'examen histologique ne décèle aucune altération du myocarde.

Par contre, les lésions du foie sont des plus marquées : certains points de la préparation rappellent exactement une cirrhose type Laënnec à point de départ porte (espace portite et formation de néo-canalicules biliaires). Toute la glande est extrêmement congestionnée et en plusieurs endroits des hémorragies ont bouleversé le parenchyme. Celui-ci a, en quelques zones, mal pris la matière colorante et revêtu un aspect trouble ; les limites cellulaires sont indistinctes et les noyaux en majorité sont en état de piknose.

Le rein paraît de structure normale ; sur les coupes examinées, on ne relève ni sclérose, ni hémorragie, les glomérules sont intacts, les tubuli contorti fort nets et leurs cellules ont notamment conservé leur bordure en brosse ; intégrité complète des anses de Henlé. Certains points seuls nous révèlent l'existence d'une légère altération portant sur les tubuli contorti.

Lapin 12, du poids de 2.400 grammes, reçoit le 8 juillet 1908 dans la veine marginale de l'oreille un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 10 0/0. Les injections sont faites journellement ainsi du 8 juillet au 9 août suivies des accidents habituels. Du 9 août au 7 septembre, l'animal est mis au repos (sauf deux injections les 15 et 16 août). Du 7 au 10 septembre, les injections intra-veineuses sont pratiquées à nouveau, mais devant la difficulté qu'elles présentent, vu l'état des oreilles du lapin, on leur substitue désormais des injections sous-cutanées. Celles-ci sont faites du 10 septembre au 19 octobre d'abord tous les deux jours (du 10 au 17 septembre), puis quotidiennement. Le 19 octobre, l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Courbe de poids : 8 juillet, 2.400 grammes ; 16 juillet, 2.435 grammes ; 23 juillet, 2.515 grammes ; 30 juillet, 2.295 grammes ; 7 août, 2.400 grammes ; 16 août, 2.290 grammes ; 5 septembre, 2.670 grammes ; 17 septembre, 2.570 grammes ; 25 septembre, 2.160 grammes ; 3 octobre, 2.480 grammes ; 10 octobre, 2.320 grammes ; 15 octobre, 2.470 grammes ; 19 octobre, 2.270 grammes (mort).

L'autopsie est pratiquée un temps indéterminé après la mort ; le cœur paraît normal ainsi que l'aorte enlevée jusqu'à sa bifurcation ; leur poids est de 13 grammes et quand le cœur est débarrassé de ses caillots, de 10 grammes. Le poumon droit est oedémateux ; le poumon gauche, de coloration rouge violacé, est congestionné. Le foie est assez gros, très hyperémié, à sa coupe aucune trace de sclérose apparente. Les reins sont du poids respectif de 9 gr. 05 (rein gauche) et de 10 grammes (rein droit) ; ils se décortiquent facilement. L'examen histologique du foie démontre l'existence d'une congestion généralisée à toute la glande. Les capillaires sont distendus et tendent à disloquer les travées hépatiques ; les fixateurs osmiques mettent en évidence une légère dégénération graisseuse ; on ne

relève aucune trace de sclérose. D'après les préparations du rein, les glomérules ne sont pas altérées, mais au niveau de certains tubuli contorti les cellules sont comme abrasées de la membrane basale et forment un bloc intra-tubulaire. Le fait que dans ce bloc les noyaux sont bien conservés, ont bien pris la matière colorante, n'offrent aucune modification apparente dans leur structure, nous fait pencher vers l'hypothèse d'une lésion artificielle ou d'un processus de mortification dû à la date tardive de l'autopsie.

Souris 5 subit le 19 août 1907, à 5 minutes d'intervalle, trois insufflations sous-cutanées de fumée de tabac caporal ordinaire. Les suites immédiates en sont connues, nous n'y reviendrons pas ici. Ces séances sont répétées les 20, 21, 23, 24 et 27 août. L'animal est alors laissé au repos du 27 août au 17 septembre ; les séances d'insufflation sont alors reprises les 17, 19, 20 et 25 septembre, jour où la souris meurt accidentellement.

L'autopsie pratiquée aussitôt ne fait constater aucune lésion apparente sauf le poumon qui, dans son ensemble, paraît congestionné (fait confirmé par l'examen histologique).

Au microscope, l'étude de fragments de rein fixés par un liquide osmique démontre l'absence de dégénérescence graisseuse. A un faible grossissement, la lumière de plusieurs tubuli contorti est supprimée, en d'autres points exagérée : ce fait est dû, en réalité, ainsi qu'on le voit, à un objectif plus puissant, à ce qu'une partie du protoplasma des cellules du tubulus est abrasée. Ces lésions sont surtout marquées dans certaines zones d'apparence triangulaire voisines de la périphérie. A un plus fort grossissement, les glomérules apparaissent sains ; par contre, la vitrée des canalicules se montre très épaissie ; leur lumière est quelquefois respectée ; plus souvent obstruée soit par des petits cylindres hyalins, soit par des cellules locales qui se sont détachées, soit par un groupe de trois à quatre cellules qui se sont éliminées en bloc en amont, car le revêtement du tubulus est alors conservé. En d'autres points, des cellules embryonnaires sont autour du tubulus, aplatissant ses cellules ; toutes les lésions sont beaucoup plus manifestes dans les zones triangulaires signalées plus haut. Par le Van Gieson, on peut reconnaître l'existence de tissu conjonctif en assez grande abondance, réparti surtout autour des vaisseaux, d'où il se continue par eux jusqu'aux glomérules dont il contribue à épaissir la capsule.

L'étude des coupes de foie met en évidence une congestion très intense de la glande. Celle-ci présente des îlots de cellules claires et de cellules sombres. Dans les premières, le noyau paraît intact ; dans les cellules sombres, il n'en est pas de même : les noyaux ont perdu leur netteté. Quelques-uns sont fragmentés, d'autres prennent d'une manière uniforme la matière colorante et sont fortement condensés. Le corps de ces cellules est constitué par des granulations très abondantes bien distinctes au centre autour du noyau et au contraire peu marquées à la périphérie. Dans toute

l'étendue de la coupe, on voit de nombreuses cellules conjonctives qui tendent à dissocier le parenchyme ; enfin l'emploi d'un fixateur osmique fait reconnaître l'existence d'une dégénérescence graisseuse assez accusée.

Souris 43 est soumise le 22 octobre 1907 à une séance de deux insufflations sous-cutanées de fumée de tabac ordinaire ; elles déterminent une série d'accidents sur lesquels nous ne reviendrons pas ici. Les séances sont poursuivies tous les deux jours en moyenne, du 22 octobre au 3 décembre. L'animal est alors mis au repos jusqu'au 27 décembre 1907. A cette date, les insufflations sont reprises tous les trois ou quatre jours jusqu'au 6 avril 1908. Le 11 avril, la souris est sacrifiée.

L'autopsie ne démontre aucune lésion apparente à l'examen histologique du foie ; dans toute l'étendue de la coupe, on voit que la plupart des cellules sont entièrement dépourvues de protoplasma ; quelques-unes en ont à peine conservé quelques débris à la périphérie. Le noyau est le plus souvent condensé, en piknose ; dans d'autres cas, au contraire, il est remarquablement clair, sa membrane d'enveloppe est très mince et dans le corps même du noyau on ne relève qu'un ou deux grains de chromatine en position excentrique ; aucune trace de sclérose à signaler ; aucune hémorragie intra-parenchymateuse n'est remarquée.

Lapin 49, du poids de 1.665 grammes, reçoit le 15 juillet 1907, dans la veine marginale de l'oreille, un centimètre cube d'une macération de tabac importé d'Egypte (2^e variété) à 20 0/0 ; suites immédiates connues. Du 15 juillet au 2 août, les injections intra-veineuses sont poursuivies. Du 2 août au 14 septembre, l'animal est mis au repos (le 11 septembre, avortement de 4 petits) ; du 14 au 20 septembre, les injections intra-veineuses sont reprises, mais bientôt suspendues, et le lapin, vu l'état de ses oreilles, est mis au repos jusqu'au 11 octobre. Du 11 octobre au 6 novembre, les injections sont pratiquées à nouveau (dans cette période, le lapin met bas le 28 octobre un petit qui ne vit que quelques heures). Etant donné la difficulté de plus en plus grande de faire les injections comme précédemment, on emploie désormais la voie sous-cutanée. Les injections sont ainsi ordonnées quotidiennement du 6 novembre 1907 au 6 janvier 1908 (sauf un repos momentané allant du 18 au 28 décembre). Le 6 janvier, le lapin est sacrifié.

Courbe de poids : 15 juillet, 1.665 grammes ; 23 juillet, 1.580 grammes ; 30 juillet, 1.520 grammes ; 7 août, 1.620 grammes ; 17 septembre, 2.220 grammes ; 25 septembre, 2.090 grammes ; 3 octobre, 2.280 grammes ; 10 octobre, 2.350 grammes ; 17 octobre, 2.460 grammes ; 25 octobre, 2.415 grammes ; 5 novembre, 2.485 grammes ; 18 novembre, 2.470 grammes ; 26 novembre, 2.330 grammes ; 5 décembre, 2.175 grammes ; 30 décembre, 2.120 grammes ; 7 janvier, 2.100 grammes (mort).

L'autopsie est pratiquée aussitôt. Le cœur et l'aorte sont sains ; les deux

organes, l'aorte étant enlevée jusqu'à sa bifurcation, sont du poids de 40 gr. 25. Les poumons et les reins sont normaux macroscopiquement (rein droit, 9 gr. ; rein gauche, 9 gr.). Il existe de la périhépatite très accusée ; le foie lui-même est dur, crie légèrement sous le scalpel et un fin réseau blanchâtre paraît s'enfoncer de la capsule vers la profondeur de la glande.

A l'examen histologique le foie montre l'existence d'un tissu de sclérose siégeant au niveau de l'espace porte. En ce point, tous les organes de l'espace sont également intéressés sans systématisation particulière autour de l'un deux. De cette zone partent quelques pointes d'accroissement dans les fentes de Kiernan. A la périphérie de la préparation existe de la périhépatite scléreuse envoyant dans l'épaisseur de la glande de larges prolongements. Cette périhépatite, par ses progrès mêmes, dissocie les cellules voisines du parenchyme et constitue ainsi de petits îlots de tissu noble perdus dans une masse de tissu fibreux. L'élément noble du foie paraît peu touché ; pas de dégénérescence graisseuse, mais un certain nombre de cellules ont un aspect clair sans présenter de modifications appréciables de leurs noyaux ; d'autres sont en dégénérescence granuleuse et leurs noyaux en état piknotique. Ajoutons que le foie est congestionné et qu'en certaines zones des hémorragies ont bouleversé la glande.

Le rein d'une manière générale n'est guère altéré. Les glomérules, les tubuli contorti et les vaisseaux n'offrent pas de lésions dignes d'être rapportées. A peine en quelques points retrouve-t-on les modifications rapportées plus haut (chute de la portion sus-nucléaire du protoplasma des cellules de quelques tubuli avec piknose du noyau).

Lapin 38, du poids de 1.875 grammes, reçoit le 10 août 1907 dans la veine marginale de l'oreille un demi-centimètre cube d'une macération de tabac Maryland à 20 0/0 ; suites connues. Du 10 août au 18 septembre, l'animal est placé au repos sauf deux injections les 15 et 30 août. Du 18 au 26 septembre, les injections intra-veineuses sont reprises, mais vu la difficulté de plus en plus grande qu'on éprouve à les faire, elles sont pratiquées désormais du 26 septembre au 1^{er} décembre dans le tissu cellulaire sous-cutané. Le 1^{er} décembre, le lapin est trouvé mort dans sa cage.

Courbe de poids : 10 août, 1.875 grammes ; 16 août, 1.930 grammes ; 18 septembre, 2.180 grammes ; 26 septembre, 2.260 grammes ; 2 octobre, 2.090 grammes ; 10 octobre, 2.050 grammes ; 17 octobre, 2.240 grammes ; 25 octobre, 2.245 grammes ; 5 novembre, 2.470 grammes ; 18 novembre, 2.180 grammes ; 26 novembre, 2.090 grammes, 1^{er} décembre, 1.560 grammes (mort).

L'autopsie est pratiquée un temps indéterminé après la mort. Les poumons ainsi que le cœur et l'aorte sont sains ; ces derniers sont du poids de 41 gr. 25, le foie de 58 grammes est très congestionné. Les reins sont d'un rouge vineux à certains points par contraste avec d'autres régions

qui nous apparaissent décolorées ; leur décortication est assez facile ; le rein droit pèse 10 gr. 50, le rein gauche, 41 grammes.

Les préparations microscopiques de foie sont surtout remarquables par l'abondance des étendues des hémorragies intra-parenchymateuses qu'accompagne naturellement une congestion extrême de toute la glande ; tous les vaisseaux sont dilatés et en particulier la veine centro-lobulaire ; les capillaires bourrés d'hématies dissèquent pour ainsi dire les travées du lobule. De plus, à la périphérie de ces mêmes lobules se montrent des traînées de cellules embryonnaires dont le point de départ se trouve dans l'espace porte où la lésion est plus avancée, la sclérose déjà ancienne intéressant indifféremment tous les éléments de cet espace. Le parenchyme lui-même est fort altéré tant dans le protoplasma, qui en général a disparu partiellement, que dans le noyau, tantôt d'aspect clair avec une membrane d'enveloppe réduite, tantôt en piknose ; parfois même le noyau est fragmenté en plusieurs débris épars dans la cellule.

Le rein offre dans son ensemble une congestion généralisée et fort marquée. La capsule glomérulaire est légèrement épaissie ainsi que la charpente des tubuli contorti voisins. Les glomérules eux-mêmes sont distendus et par ce fait même l'espace périglomérulaire a disparu. Souvent même on relève de ce point l'existence d'un exsudat séro-albumineux. Les altérations rencontrées sur les tubuli contorti ne diffèrent pas de celles vues plus haut chez les autres animaux ; aussi ne les décrivons-nous pas à nouveau. De nombreux cylindres hyalins encombrant les canaux droits et parfois dans ceux-ci se voit également un coagulum plus ou moins vacuolisé.

Lapin 48, du poids de 1.235 grammes, est soumis le 21 septembre 1907 à une atmosphère de fumée provenant de la combustion de certaines cigarettes dites Bastos pendant deux heures. Dans l'appareil même, l'animal demeure complètement immobile, la tête légèrement renversée ; cette asthénie persiste quelques heures. Ces séances répétées d'une manière variable sont tantôt d'une, tantôt de deux et même trois heures. Du 1^{er} au 30 décembre, le lapin est mis au repos : le 30 décembre, il est sacrifié après avoir subi un séjour dans une atmosphère de fumée de 110 heures.

Courbe de poids : 21 septembre, 1.235 grammes ; 26 septembre, 1.440 grammes ; 3 octobre, 1.440 grammes ; 10 octobre, 1.290 grammes ; 17 octobre, 1.080 grammes ; 5 novembre, 1.350 grammes ; 21 novembre, 1.420 grammes ; 26 novembre, 1.450 grammes ; 30 décembre, 1.500 grammes.

L'autopsie fut pratiquée aussitôt : les poumons sont sains ainsi que le cœur et l'aorte incisée jusqu'à sa bifurcation ; ceux-ci sont du poids de 41 gr. 75 le foie est congestionné sans sclérose apparente.

Le rein droit est de 10 grammes, le rein gauche de 9 gr. 25, tous deux se décortiquent rapidement.

A l'examen histologique, les préparations de foie révèlent une congestion très grande de toute la glande, mais les hémorragies intra-parenchymateuses font défaut. Il existe de plus une sclérose diffuse de l'espace et de cette zone partent quelques pointes d'accroissement dans les fentes de Kiernan pouvant arriver à encercler complètement le lobule. Le tissu noble lui-même de l'organe varie d'aspect suivant le point considéré : parfois les cellules sont fusionnées, leurs limites ont disparu et on n'a plus sous les yeux qu'une masse protoplasmique où les noyaux sont condensés et ont pris d'une manière intense la matière colorante. Quelquefois encore la cellule est débarrassée d'une grande partie de son protoplasma et celui-ci ne persiste plus qu'à la périphérie. Toutes ces lésions prédominent au voisinage des espaces portes et des fentes de Kiernan, siège du processus d'infiltration scléreuse.

Le rein, d'après l'étude des coupes histologiques, semble très altéré. Les glomérules sont bourrés d'hématies et leur distension est telle que l'espace périglomérulaire a disparu. Quant aux tubuli contorti, tantôt le protoplasma de leurs cellules s'est complètement fusionné et le noyau perdu dans cette masse est fortement condensé et tout détail de sa structure échappe. Dans d'autres cas, tout revêtement protoplasmique des tubuli est tombé et il n'en demeure sur la basale qu'une faible bande ; on retrouve dans la lumière des canaux droits les cellules desquamées. Ajoutons qu'il n'existe aucune altération portant sur les vaisseaux, aucune réaction conjonctive.

Cobaye 18, du poids de 495 grammes, est soumis le 21 septembre à la fumée de cigarettes dites Bastos pendant une heure ; il supporte bien ce séjour dans une atmosphère enfumée. On l'y remet d'une manière irrégulière une, deux ou même trois heures presque chaque jour, du 21 septembre au 30 décembre, sauf un repos du 1^{er} au 30 décembre. Le 30 décembre, l'animal est sacrifié après 110 heures d'atmosphère de fumée.

Courbe de poids : 21 septembre, 395 grammes ; 26 septembre, 395 grammes ; 3 octobre, 435 grammes ; 10 octobre, 435 grammes ; 17 octobre, 445 grammes ; 5 novembre, 420 grammes ; 21 novembre, 405 grammes ; 26 novembre, 430 grammes ; 30 décembre, 490 grammes (mort).

L'autopsie pratiquée immédiatement ne permet de constater aucune lésion ; tous les organes sont macroscopiquement sains.

A l'examen histologique, le parenchyme hépatique est souvent granuleux ; la glande est congestionnée ; mais les hémorragies font défaut. En un point de la coupe, au niveau d'un espace porte, on relève l'existence de tissu de sclérose autour des organes de cet espace, plus spécialement prédominant autour du rameau porte.

L'examen des préparations de rein ne fait de même découvrir aucune grosse altération susceptible d'être rapportée : pas de modifications dans la structure du glomérule ; les tubuli contorti sont d'aspect normal ; enfin il n'existe aucune trace de congestion ou de sclérose.

Souris 22 est soumise le 21 septembre 1907 à l'atmosphère de fumée de cigarettes dites Bastos, durant une heure, l'animal demeure asthénisé un certain temps. Les jours suivants on lui fait subir le même séjour dans l'appareil d'une façon variable, une, deux et trois heures du 21 septembre au 30 décembre ; la souris a été ainsi pendant 110 heures dans la fumée (en dehors d'un repos s'étendant du 1^{er} au 30 décembre). Le 30 décembre la souris est sacrifiée.

L'autopsie pratiquée aussitôt ne décèle aucune lésion grossière. L'examen histologique de fragments de foie donne lieu aux constatations suivantes : absence de congestion, de sclérose, mais dégénérescence granuleuse d'un certain nombre de cellules du parenchyme ; d'autres sont presque complètement vidées de leur protoplasma qui parfois ne persiste qu'à la périphérie ; les noyaux sont souvent en état de caryolyse, leurs fragments dispersés dans le corps de la cellule.

Cobaye 19, du poids de 630 grammes, est soumis le 21 septembre 1907 à la fumée de cigarettes dites Bastos pendant une heure et demie. Ce séjour dans la fumée est poursuivi un temps variable presque quotidiennement, de telle sorte que l'animal a été dans cette atmosphère pendant 110 heures du 21 septembre au 1^{er} décembre (repos du 1^{er} au 30 décembre). Le 30 décembre le cobaye est sacrifié.

Courbe de poids : 21 septembre, 630 grammes ; 3 octobre, 535 grammes ; 10 octobre, 530 grammes ; 16 octobre, 550 grammes ; 5 novembre, 480 grammes ; 21 novembre, 520 grammes ; 26 novembre, 550 grammes ; 30 septembre, 675 grammes (mort).

L'autopsie pratiquée immédiatement ne donne lieu à aucune constatation intéressante ; tous les viscères sont macroscopiquement sains.

L'examen histologique du myocarde ne décèle aucune altération de la fibre cardiaque.

Par contre, sur le foie, on relève l'existence d'une légère sclérose à l'état adulte groupée autour de certains espaces portes prédominant particulièrement autour des rameaux veineux. Le parenchyme n'offre guère d'altération en dehors de l'état granuleux de la cellule et d'une condensation du noyau, les vaisseaux sont dilatés et en quelques endroits de la coupe existent des hémorragies de petites dimensions en général.

Le rein n'offre à l'examen que les lésions d'ordre banal déjà rencontrées portant sur le protoplasma des tubuli contorti et contrastant avec l'intégrité des glomérules (chute de la portion sus-nucléaire du protoplasma ; état piknotique du noyau). Ajoutons la présence des cylindres albumineux dans la lumière des tubes droits.

Lapin 32, du poids de 1.000 grammes, reçoit le 11 octobre 1907 dans la veine marginale de l'oreille un centimètre cube de macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; suites habituelles. Les injections sont poursui-

vies du 11 au 17 octobre : à cette époque, l'animal est profondément amaigri, asthénisé, et ses oreilles sont dans un état tel que les injections sont désormais faites sous la peau. Elles sont pratiquées du 17 octobre au 17 novembre. Dans la nuit du 18 novembre, le lapin meurt dans sa cage.

Courbe de poids : 11 octobre, 1.000 grammes ; 18 octobre, 790 grammes ; 24 octobre, 840 grammes ; 5 novembre, 800 grammes ; 18 novembre, 780 grammes (mort).

L'autopsie est pratiquée quelques heures après la mort. Les poumons, le cœur et l'aorte sont sains ainsi que les reins qui pèsent respectivement 8 grammes ; le foie est volumineux, parsemé à sa surface de taches blanchâtres de périhépatite ; à la coupe, il crie sous le scalpel et présente un fin réseau blanchâtre parti de la surface pour rayonner dans toute l'épaisseur de la glande.

On pratique l'examen histologique de l'aorte, du foie et du rein.

L'aorte est absolument saine et n'offre aucune altération susceptible d'être rapportée. Le foie, par contre, présente des zones de sclérose fort nette et très étendue au niveau des espaces portes. Cette sclérose intéresse indifféremment tous les organes de cet espace et n'a aucune systématisation pour l'un d'eux. Ajoutons que les néo-canalicules biliaires sont très souvent rencontrés. De l'espèce porte, la sclérose envoie quelques pointes d'accroissement dans les fentes de Kiernan, mais les limites du lobule ne sont qu'esquissées. Quant au parenchyme, il est atteint, comme le font voir les réactifs osmiques, d'une légère dégénérescence graisseuse. De plus, toute la glande est congestionnée ; les capillaires sont distendus et en certains points ont éclaté, d'où des nappes hémorragiques plus ou moins grandes.

Le rein n'a guère que quelques lésions de néphrite parcellaire ; il est de plus fort congestionné, mais ne présente aucune réaction conjonctive, aucune trace de dégénérescence graisseuse.

Lapin 65, du poids de 1.535 grammes, reçoit le 5 novembre 1907, par voie œsophagienne, 10 centimètres cubes d'une macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0. Ce gavage est pratiqué journellement du 5 novembre au 11 décembre. Aucun fait digne d'être signalé, sauf une crise de diarrhée de quelques jours survenant le 19 novembre. Du 11 au 26 décembre, l'animal est mis au repos ; du 30 décembre 1907 au 14 mars 1908, les gavages sont pratiqués à nouveau quotidiennement. Le 16 mars, le lapin est sacrifié.

Courbe de poids : 5 novembre, 1.520 grammes ; 19 novembre, 1.640 grammes ; 26 novembre, 1.730 grammes ; 5 décembre, 1.520 grammes ; 30 décembre, 2.160 grammes ; 8 janvier, 2.250 grammes ; 20 janvier, 2.040 grammes ; 30 janvier, 2.190 grammes ; 13 février, 2.370 grammes ; 20 février, 2.430 grammes ; 28 février, 2.400 grammes ; 6 mars, 2.500 grammes ; 16 mars, 2.465 grammes (mort).

L'autopsie est pratiquée aussitôt. Les poumons sont normaux ainsi que le cœur du poids de 9 grammes. L'aorte disséquée sur toute sa longueur jusqu'à sa bifurcation présente de nombreuses plaques d'athérome siégeant principalement au niveau de la crosse. L'œsophage et l'estomac ne montrent aucune ulcération ni suffusion hémorragique. Les reins se décortiquent aisément (rein droit, 10 gr. 20 ; rein gauche, 10 gr. 25). Le foie du poids de 85 grammes est légèrement décoloré, il crie sous le scalpel et sa coupe fait voir l'existence de trainées blanchâtres ayant en certains points une disposition nettement aréolaire, en d'autres régions, une forme de manchon encerclant les vaisseaux.

L'examen histologique porte sur les fragments de foie et de rein.

Sur les coupes de foie, la sclérose est des plus marquées ; la lobulation est accusée par de larges bandes de tissu fibreux situées dans les fentes de Kiernan et partant de l'espace porte ; tous les organes de ceux-ci sont intéressés, mais plus particulièrement en quelques points les conduits biliaires sous forme d'une périangiocholite avec formation de néo-canalicules. La plupart des cellules hépatiques sont vacuolisées. Quant au noyau, il est parfois piknotique, parfois en caryoïse ; parfois tout simplement il s'est réfugié à la périphérie de la cellule, mais ne présente guère de modifications dans sa structure. Ajoutons que la glande est légèrement congestionnée sans hémorragies.

Aucune altération du rein, en dehors d'une légère congestion, n'est relevée ; le parenchyme est respecté en totalité sans aucune réaction conjonctive.

Lapin 62, du poids de 2.030 grammes, reçoit le 4 décembre 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; aucune suite. Les injections sont poursuivies du 4 au 19 décembre, suspendues du 19 au 28 décembre, reprises du 28 décembre 1907 au 16 mars 1908. Le 10 mars a présenté une parésie de l'arrière-train ; il est sacrifié le 16 mars.

Courbe de poids : 4 décembre, 2.030 grammes ; 30 décembre, 1.945 grammes ; 8 janvier, 1.840 grammes ; 20 janvier, 1.910 grammes ; 30 janvier, 1.890 grammes ; 13 février, 1.950 grammes ; 20 février, 1.970 grammes ; 28 février, 2.020 grammes ; 6 mars, 2.220 grammes ; 16 mars, 2.000 grammes (mort).

L'autopsie est aussitôt pratiquée, le cœur et l'aorte n'ont aucune lésion apparente ainsi que le foie. Le rein droit (9 gr. 10) et le rein gauche (9 gr.) se décortiquent aisément de leur capsule, mais ce dernier à la coupe semble pâle.

L'examen histologique du foie démontre l'existence d'une sclérose péri-lobulaire fort nette ayant pour point de départ une espace portite diffuse. La plus grande partie du protoplasma des cellules hépatiques est granuleuse et le noyau souvent condensé réduit de volume ; aucune trace de congestion de la glande.

Le rein, outre les lésions de néphrite parcellaire portant sur les tubuli contorti déjà rapportées plus haut, présente une légère réaction conjonctive au niveau de quelques glomérules ; absence de congestion.

Lapin 59, du poids de 1.720 grammes, reçoit le 4 décembre 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; aucune suite. Les injections sont faites journellement du 4 au 19 décembre, suspendues du 19 au 28 décembre, reprises du 28 décembre 1907 au 5 février 1908. A cette date l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Courbe de poids : 5 décembre, 1.720 grammes ; 30 décembre, 1.680 grammes ; 8 janvier, 1.760 grammes ; 20 janvier, 1.780 grammes ; 30 janvier, 1.440 grammes ; 5 février, 1.150 grammes (mort).

L'autopsie pratiquée un temps indéterminé après la mort ne démontre l'existence d'aucune lésion appréciable : le cœur et l'aorte paraissent normaux ainsi que les poumons et le foie. Le rein droit (9 gr.) et le rein gauche (8 gr. 70) se décortiquent aisément.

A l'examen histologique du foie, on est frappé de l'existence de deux variétés de lésions : l'une d'ordre hémorragique, l'autre relevant d'un processus de sclérose. La glande est le siège d'une congestion extrême qui va jusqu'à la production d'hémorragies intra-parenchymateuses fort étendues ; d'autre part, on retrouve sur toute la coupe la présence de tissu de sclérose à différents âges ; en certaines zones portes, simples amas de cellules embryonnaires réparties indifféremment autour des éléments de l'espace ; en d'autres points, le tissu a atteint l'âge adulte. Il est riche en fibres, mais par contre très pauvre en cellules englobant canalicule, veine et artère dans une véritable gangue et envoyant dans les fentes de Kiernan des bandes de même nature, d'où des anneaux périlobulaires en certains points de la coupe. La veine centro-lobulaire ne participe nullement à ces lésions ; elle est d'aspect normal et simplement dilatée. Quant au parenchyme lui-même, il paraît granuleux et n'a pas subi de dégénérescence graisseuse comme le fait voir l'étude de coupes de fragments fixés à l'acide osmique.

Le rein offre à l'examen une congestion très marquée : de plus, on relève sur lui des lésions de néphrite portant sur les tubuli contorti et que nous avons décrites plus haut. Le reste du parenchyme (glomérule, anse de Henlé, canaux droits) ne présente aucun fait digne d'être rapporté.

L'étude des observations de nos animaux soumis à l'intoxication chronique par des moyens variés (macérations, dissolutions aqueuses, gavages, atmosphères de fumée, insufflations) nous a permis d'en tirer certaines conclusions touchant les modifications plus ou moins grandes que le tabac est susceptible d'apporter à la plupart des appareils. Aucun d'eux ne paraît à l'abri du poi-

son : tube digestif, poumons, système circulatoire, l'axe cérébro-spinal, tous sont plus ou moins touchés. On comprend par suite quel trouble profond le poison peut faire naître dans l'état général de l'animal en expérience.

§ 1. — Influence de l'intoxication tabagique chronique sur l'appareil génital.

L'attention a été attirée depuis longtemps sur les méfaits causés par le tabac dans la gestation. Les premiers qui signalèrent le fait furent les médecins des manufactures de l'Etat. Suivant certains auteurs, les diverses manipulations nécessitées par la fabrication du produit, le séjour dans les entrepôts suffisaient à déterminer chez les ouvrières cigarières une série de modifications dans la sphère génitale, allant de simples troubles menstruels à l'avortement et à l'accouchement prématuré. Cette opinion fut l'objet, tant en France qu'à l'étranger, de discussions qui se poursuivent encore actuellement à la faveur de recherches expérimentales. Nous reviendrons plus loin sur le rôle qu'il convient d'attribuer au tabac dans la genèse des troubles génitaux en clinique humaine ; nous devons nous borner ici à constater quelles conséquences peut avoir l'intoxication tabagique au point de vue des organes de la génération chez divers animaux.

Des expériences ont été faites à diverses reprises tendant à démontrer l'influence du nicotinisme chez le mâle. Les faits rapportés par Depierris (1) sont particulièrement intéressants.

Il s'agit d'un coq de race pure qui chaque soir, pendant toute la nuit, était séparé de ses poules et placé dans un compartiment où brûlaient lentement six grammes de tabac caporal ordinaire. Au bout d'un mois, les poules, au nombre de six, avaient donné 48 œufs qu'on fit couvrir : 16 d'entre eux étaient clairs et sur les 32 poulets éclos, 9 périrent en quelques jours.

Durant tout le temps de l'expérience un autre coq était placé avec six poules ; sur les œufs pondus il n'en fut trouvé qu'un clair par douzaine et sur 32 poulets, 4 seulement moururent durant l'élevage. Les poulets nés du coq intoxiqué par le tabac se firent remarquer par leur maigreur et

(1) In LAURENT, *Le Nicotinisme*.

leur faiblesse apparente, le défaut d'animation de la crête, de lisse et de brillant dans le plumage.

Le même auteur prit deux lapins : l'un d'eux fut soumis chaque nuit à la fumée de tabac et on leur donna le même nombre de femelles. Celles du lapin intoxiqué donnèrent naissance à 13 lapereaux ; celles du lapin témoin à 27. Trois mois après, des 13 premiers, il n'en demeurait que 9, alors que des 27 autres, 21 existaient encore.

Petit (1) de même soumit des cobayes, des chiens, des coqs et lapins (mâles et femelles) à l'intoxication tabagique : il les exposait à la fumée ou mêlait à leurs aliments du tabac tout préparé ou des feuilles fraîches ; il injectait encore un liquide chargé de nicotine dans le rectum de ses animaux. Par ces différents procédés, il provoqua rapidement une sclérose complète des ovaires et des testicules de ses animaux en expérience.

Le temps nous a malheureusement manqué par contrôler ces recherches. Mais d'une manière générale, les conclusions auxquelles arrive l'auteur précité nous semblent sévères : au moins pour le lapin nous n'avons jamais personnellement constaté chez lui d'atrophie apparente des glandes génitales.

Toute autre est l'influence de l'empoisonnement prolongé par le tabac sur les femelles ; elle n'est pas niable comme le prouvent les expériences ci-dessous

Obs. I. — Une lapine (n° 67), mise en série le 11 juin 1907, avorte le 20 septembre de 3 embryons après 76 injections. Les injections sont poursuivies journellement ; dans la première moitié d'octobre l'animal est placé dans la même cage qu'un autre lapin intoxiqué par une dissolution aqueuse à 20 0/0 de la fumée de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété). Le 22 novembre la lapine met bas 7 embryons qui ne sont pas à terme ; elle a reçu depuis l'avortement précédent 44 injections. Celles-ci sont pratiquées à nouveau jusqu'au 19 décembre, suspendues du 9 au 28 décembre et reprises chaque jour. Le 2 janvier 1908, l'animal, qui a reçu à cette époque 144 centimètres cubes de la dissolution, met bas six petits mort-nés.

Obs. II. — Une lapine (n° 4), mise en expérience le 15 juillet 1907, après 57 jours met bas 4 mort nés. L'intoxication est poursuivie et le 28 octobre, après avoir reçu 17 nouvelles injections intra-veineuses, l'animal met bas un petit à terme qui meurt quelques heures après sa naissance.

(1) Cité par le JUGE DE SEGRAIS, De l'impuissance générique provoquée par l'abus du tabac, *Arch. gén. de méd.*, 1902, I, p. 385.

OBS. III. — Une lapine (n° 58) est mise en série le 11 juin 1907. Le 2 décembre, après 126 injections, elle met bas 2 petits à terme qui vivent (1).

OBS. IV. — Une cobaye (n° 17) est mise en expérience le 22 mai 1907. Le 23 juin, après 32 injections, l'animal met bas 4 morts-nés.

OBS. V. — Une cobaye (n° 15) est mise en expérience le 30 mai 1907. Le 18 juin, après 20 injections, l'animal avorte 3 embryons.

OBS. VI. — Une cobaye (n° 16) est mise en expérience le 18 juin 1907. Le 1^{er} juillet, après 13 injections, l'animal met bas 3 mort-nés.

OBS. VII. — Une cobaye (n° 28) est mise en expérience le 22 juin 1907. Le 30 juin, après 9 injections, l'animal met bas plusieurs petits, mais un seul est vivant.

OBS. VIII. — Une cobaye (n° 29) est mise en expérience le 21 juin. Le 4 juillet, après 13 injections, l'animal met bas un mort-né.

OBS. IX. — Une souris blanche (n° 7) est mise en expérience le 9 juillet 1907. Le 11 octobre, après avoir subi 31 injections, l'animal met bas 4 petits bien constitués, mais qui meurent en quelques jours (2).

Ajoutons pour terminer qu'aucune des autres femelles (lapines, cobayes, souris) soumises à l'intoxication tabagique n'a reproduit.

Les observations qui précèdent nous font voir quelle influence néfaste le tabac exerce sur la gestation. Aucune espèce ne paraît à l'abri de ces accidents d'ordre génital. Bien plus, des lapines (Obs. I et II) ont même présenté des avortements en série. Une seule (Obs. II) a mis bas deux petits à terme et bien portants, mais cette exception s'explique peut-être par l'usage d'un tabac d'une toxicité légèrement amoindrie.

Ces quelques expériences tendent à confirmer les faits d'avortement, d'accouchement prématuré signalés en clinique humaine. Pour certains médecins des manufactures de l'État, alors même que la grossesse serait menée à terme, la simple préparation du tabac entraînerait chez les enfants des ouvrières qui manipulent ce produit toute une série d'accidents, en particulier leur débilité. Désireux de reconnaître ce qu'il y avait de fondé dans cette affir-

(1) L'observation détaillée de cet animal sera donnée plus loin lors de l'étude des tabacs dits dénicotinisés.

(2) L'observation détaillée de cet animal sera donnée plus loin lors de l'étude des tabacs dits dénicotinisés.

mation, nous avons à diverses reprises pratiqué des examens histologiques des organes d'animaux mort-nés venant de cobayes et de lapins intoxiqués. Dans ce but, nous avons recueilli des fragments de myocarde, de rein et de foie des embryons provenant de la cobaye 16 (embryons A, B, C) et des morceaux de foie des 6 embryons nés de la lapine 67. Les fragments ont été fixés, inclus et colorés suivant les méthodes habituelles.

Embryon A : le microscope ne montre aucune lésion apparente du myocarde ou du rein. Par contre, en plein tissu hépatique, on relève l'existence de plusieurs infiltrations hémorragiques rappelant beaucoup celles que l'on voit chez les animaux adultes ayant subi une intoxication aiguë. L'examen du parenchyme lui-même, étant donné les caractères embryonnaires qu'il a encore, à son défaut d'organisation, ne prête à aucune constatation intéressante.

Sur les embryons B, C on décèle les mêmes modifications de la glande hépatique ; il existe dans cet organe une congestion hémorragique énorme ; de gros lacs sanguins dissèquent le foie. Cette congestion se retrouve, quoique à un degré beaucoup moins accentué sur les coupes de rein ; les hémorragies sont petites, extra-glomérulaires.

L'examen du foie des 6 *embryons de la lapine 67* a donné lieu aux mêmes constatations.

Le foie de l'embryon paraît donc présenter les mêmes altérations que le foie des animaux adultes ayant subi une intoxication massive par le tabac. Ce fait concorde bien avec les précédents examens histo-pathologiques qui nous ont montré la prédominance constante des lésions au niveau du foie. Mais il y a lieu toutefois de faire quelques réserves sur la nature exacte des altérations relevées chez l'embryon, car à ce moment le foie est d'une vascularisation extrême et par suite excessivement fragile. On comprend dès lors qu'il soit impossible d'affirmer l'origine non artificielle des hémorragies relevées dans l'épaisseur du parenchyme glandulaire.

Il nous reste à élucider par quel processus le tabac amène ces troubles dans la gestation et l'élevage.

L'avortement est expliqué différemment par les auteurs. Pour Cuzzi et Resierelli (1), la nicotine peut par voie placentaire causer

(1) In GUIDO PIERACCINI, Contribution à l'étude du tabagisme professionnel

la mort du fœtus, d'où son expulsion en agissant directement sur les fibres de l'utérus. Plusieurs faits viennent à l'appui de cette hypothèse. La nicotine est un poison qui agit sur la fibre musculaire ; son action locale sur l'utérus, organe essentiellement contractile dès lors n'a rien d'in vraisemblable. Stoltz (1) avait déjà été frappé de l'odeur du tabac répandue par le liquide amniotique chez les ouvrières des Manufactures de l'Etat. D'autres auteurs en particulier Ruef (2) ont signalé à différentes reprises la présence de nicotine dans ce même liquide amniotique.

La question de l'absence ou de la présence de l'alcaloïde dans ce milieu reste en discussion ainsi que dans le lait : affirmée autrefois par Kostial (3), l'élimination de la nicotine par la glande mammaire a été soutenue plus récemment par Vinay (4). Cet auteur invoque ce fait clinique que les troubles digestifs de l'enfant disparaissent quand on le soustrait à sa mère. Vers la même époque au contraire, Mlle Berthe Grimpert (5) s'élevait contre cette affirmation. Suivant elle, le lait des ouvrières de tabac ne renfermerait jamais de nicotine (6).

Il est difficile de prendre parti entre ces contradictions. La prédisposition à l'avortement, lors d'intoxication tabagique, la difficulté que la mère éprouve à élever son enfant existent, mais

chez la femme au point de vue des fonctions reproductrices, *Clinica Moderna*, 1905, n° 1 ; anal. in *Arch. gén. Méd.*, p. 3118, n° 49, 8 décembre 1905.

(1) Cité in TARNIER et BUDIN, *Traité des accouchements*, II, p. 33. Paris, G. Steinheil, 1888.

(2) *Ibid.*

(3) *Ibid.*

(4) In LIVON, Grossesses et accouchements chez les femmes employées à la manufacture des tabacs. *Marseille médical*, 1907, n° 5.

(5) Mlle BERTHE GRIMPERT, *Influence du tabac sur la grossesse et la santé du nourrisson*, th. Lille, 1906.

(6) Nous devons ajouter cependant que tout récemment Robinson, injectant à une chienne pleine de l'extrait fluide de « tumbeki » sorte de tabac persan fort riche en nicotine, n'a pu pro luire en dehors de symptômes d'intoxication variés des contractions utérines chez cet animal et par suite l'avortement. Suivant cet auteur, l'action du tabac sur les organes génitaux différerait selon l'espèce en cause. — ROBINSON in RIBMONT-DESSAIGNES et LEPAGE, *Précis d'obstétrique*, 6^e éd., p. 570 et *loc. cit.*

la manière dont agit le poison demeure encore obscure. Peut-être agit-il en cause dernière sur les fibres de l'utérus ou indirectement sur le fœtus lui-même. Plus vraisemblablement c'est en modifiant l'état général de la mère en troublant plus ou moins toutes les fonctions de l'organisme que le toxique exerce son influence néfaste. On peut en effet invoquer à l'appui de cette hypothèse les lésions rencontrées constamment dans le foie de nos animaux intoxiqués. Ces lésions créent dans la glande un état de moindre résistance à une période où précisément la grossesse réclame d'elle un effort plus grand. C'est là un fait bien mis en évidence par les physiologistes modernes et c'est sans doute dans cette défaillance hépatique qu'il faut chercher la cause première des troubles apportés à la gestation par le tabagisme. L'organisme luttant contre les effets d'une intoxication, touché particulièrement dans le viscère qui lui permet de la combattre d'une manière plus ou moins efficace, ne peut subvenir aux besoins nouveaux qui lui sont créés par l'état de grossesse.

Ces mêmes conditions d'infériorité se retrouvent lors de la lactation. Ainsi s'explique la débilité des nourrissons, débilité dans la genèse de laquelle il faut également faire jouer un rôle à une hygiène défectueuse. Nous ne ferons qu'effleurer ce sujet, désireux d'y revenir lors de notre étude du tabagisme chronique en clinique humaine.

§ 2. — Retentissement de l'intoxication tabagique chronique expérimentale sur le tube digestif.

Le tube digestif des animaux soumis à l'intoxication tabagique chronique subit certaines modifications, les unes constatées par nous, d'autres par divers auteurs.

L'influence du poison sur l'estomac a été souvent étudiée. Schultz (1) a pu produire, en faisant agir une solution de nicotine à faible dose sur l'estomac isolé et conservé dans un milieu physiologique, des contractures du viscère souvent atypiques. On connaît depuis longtemps le rôle de cet alcaloïde sur la fibre

(1) In ROGER, *loc. cit.*

musculaire lisse, action indirecte, malgré l'opinion de Basch et Osler. Cramer (1) au contraire expérimentant sur lui-même déterminait en quelques jours par l'abus du cigare une insuffisance motrice très nette, ce fait est d'accord avec l'hyposthénie si fréquemment rencontrée en clinique humaine.

Pour ce qui est de la sécrétion gastrique, Pouchkine conclut de ses recherches que le tabac augmente la quantité de suc gastrique tout en diminuant son acidité; la proportion d'acide chlorhydrique libre baisse. De plus le pouvoir qu'a le ferment lab de coaguler le lait se restreint; de même Osler puis Favarger (2) rapportent avoir constaté de l'anorexie chez leurs chiens intoxiqués par une solution étendue de nicotine. Tout récemment, Calcaterra (3) faisant passer de la fumée de tabac à travers une solution aqueuse de pepsine ou de suc gastrique a vu qu'on atténue ainsi la rapidité d'action de la pepsine. Le résultat est encore plus évident si l'on emploie l'extrait aqueux concentré de feuilles de tabac.

Personnellement, nous avons constaté quelquefois des modifications apportées à la structure de la muqueuse gastrique. Chez deux lapins (lapins 34 et 61), l'examen histologique décèle l'existence d'un véritable processus de gastrite interstitielle. Mais nous devons faire des réserves sur la valeur réelle de ces lésions, qui peuvent être dues moins au toxique lui-même qu'à la technique suivie (méthode des gavages).

Résumons-nous en disant que le tabac peut déterminer des modifications sur la musculature gastrique, mais qu'il agit surtout sur l'élément sécréteur.

L'intoxication nicotinique a provoqué très fréquemment des troubles intestinaux chez nos animaux. Plusieurs de ceux-ci ont présenté au cours de nos expériences de la diarrhée et ce symptôme

(1) CRAMER, L'influence de la nicotine, du café et du thé sur la digestion, *Münch. mediz. Wochens.*, 7 mai 1907.

(2) FAVARGER, La question de l'intoxication chronique par le tabac, *Wien. mediz. Wochens.*, 24 mai 1906, n° 21.

(3) CALCATERRA, Action de la fumée et du suc de tabac sur la salive et le suc gastrique, 18° Congr. Soc. ital. de méd. int., octobre 1908, anal. in *Sem. méd.*, n° 46, 11 novembre 1908, p. 549.

me a été relevé exclusivement chez le lapin ; jamais il n'a été retrouvé chez nos cobayes. Voici quelques détails : sur 33 lapins, 8 eurent de la diarrhée (nous ne comptons pas ici un animal faisant partie d'une série soumise au tabac désintoxiqué et qui eut quelques jours avant sa mort de la colite muco-membraneuse ; son histoire sera rapportée plus loin).

Lapin 1 meurt en 5 jours. Diarrhée abondante.

Lapin 7 intoxiqué par voie sous-cutanée présente dans les 10 premiers jours une diarrhée abondante mais passagère.

Lapin 4 soumis à l'intoxication par voie veineuse souffre de diarrhée dès la seconde injection ; il meurt en 14 jours.

Lapin 8 intoxiqué par voie sous-cutanée présente de la diarrhée au début ne persistant pas.

Lapin 65 intoxiqué par voie œsophagienne présente le huitième jour une diarrhée assez grande mais passagère.

Lapin 66 intoxiqué par voie œsophagienne subit le huitième jour une diarrhée passagère.

Lapin 33 intoxiqué par voie sous-cutanée meurt en 7 jours victime d'une diarrhée continue.

Chez le **lapin 35** l'intoxication par la même voie provoque également une diarrhée mortelle en 6 jours.

Plusieurs points sont à retenir dans cet exposé : le mode d'intoxication ne joue aucun rôle dans l'apparition de la diarrhée ; celle-ci est survenue aussi bien par l'emploi de macération, de dissolution aqueuse de fumée administrée par voie veineuse ou sous-cutanée. La méthode dite des gavages, contrairement à ce qu'on aurait pu croire, n'a pas donné lieu aux symptômes digestifs d'intoxication auxquels on était en droit de s'attendre ; le fait a déjà été signalé par Gouget (1). La date d'apparition de la diarrhée n'a rien de fixe : tantôt elle se montre dès le début de l'empoisonnement et souvent alors précède la mort, tantôt elle éclate vers le huitième ou le dixième jour durant 24 ou 48 heures et sans pronostic immédiat fâcheux.

Comment expliquer cette action inconstante du tabac sur le tube digestif ? Faut-il admettre que le tabac et particulièrement son principe actif détermine une sécrétion exagérée des glandes

(1) GOUGET, *loc. cit.*

de l'intestin? En fait, par analogie semble-t-il, certains auteurs ont reconnu une augmentation de la sécrétion salivaire sous l'influence de l'intoxication tabagique expérimentale (Guinier) (1). Doit-on songer avec Aubert à une exagération du péristaltisme intestinal? Cette opinion a pour elle l'action du tabac sur la fibre musculaire lisse. Malgré les expériences de Basch et Osler (2), la nicotine n'agit toutefois pas directement sur cette fibre musculaire mais indirectement par l'irritation des filets terminaux des vagues. Kobert a prouvé l'existence de ce réflexe en produisant la contracture de l'intestin avec ligature préalable de l'aorte et injection de nicotine dans le bout périphérique de la carotide. Néanmoins, comme nous l'avons déjà constaté lors de notre étude sur le tabagisme aigu expérimental, la phase d'excitation marquée par la contracture est bientôt suivie d'une phase de dépression d'où une paralysie secondaire de l'intestin.

§ 3. — Le tabac et les glandes salivaires.

L'influence du tabac sur les glandes annexées au tube digestif est encore mal connue. Tous les expérimentateurs signalent avec Guinier la salivation que l'animal présente parfois à la suite d'une intoxication aiguë par la nicotine. Ce fait que nous avons constaté nous-même maintes fois est en désaccord avec l'opinion de Heidenhain et de Langendorff (3) pour lesquels l'alcaloïde aurait une influence nulle ou même inhiberait la sécrétion. Cerso (4) se range à cet avis. Par contre, Landau attribue à la nicotine une action excito-sécrétoire.

Désireux de nous rendre compte si possible du rôle que pourraient jouer le tabac et la nicotine sur la fonction saccharifiante de la salive, nous avons procédé à quelques expériences.

Nous avons soumis à l'ébullition pendant dix minutes 200 centimètres

(1) GUINIER, *loc. cit.*

(2) In ROGER, *Tr. Path. gén.* de BOUCHARD, I.

(3) In ROGER, *loc. cit.*

(4) In LAUTER BRUNTON, *Practitioner*, juillet 1903; anal. in *Journ. de méd. et de chir.*, 10 novembre 1903.

cubes d'eau distillée dans lesquels avaient été finement broyés 2 grammes d'amidon de froment. L'empois obtenu fut passé et réparti en ballons par quantité de 10 centimètres cubes en même temps qu'un centimètre cube de salive fraîche prise une heure après le repas.

Premier ballon témoin.

Deuxième ballon reçut une goutte de macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 récemment préparée.

Troisième ballon reçut 10 gouttes de la même macération.

Quatrième ballon reçut une goutte de dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0.

Cinquième ballon reçut 10 gouttes de la même dissolution.

Dans le sixième ballon fut insufflée par un dispositif vu plus loin de la fumée de tabac caporal ordinaire.

Le septième ballon reçut une goutte de nicotine rectifiée.

Le huitième ballon reçut une goutte de dissolution de nicotine à 1/50.

Tous les ballons furent mis à l'étuve à 37° pendant 20 minutes et la saccharification fut arrêtée en les immergeant cinq minutes dans l'eau bouillante. Des dosages furent alors pratiqués à l'aide de la liqueur de Fehling ferrocyanurée à 20/0. Les résultats furent les suivants :

Ballon	I témoin	contenait	0 gr. 09	de glucose.
»	II	renfermait	0 » 10	»
»	III	»	0 » 054	»
»	IV	»	0 » 10	»
»	V	»	0 » 11	»
»	VI	»	0 » 09	»
»	VII	»	0 » 06	»
»	VIII	»	0 » 09	»

D'une manière générale, le tabac n'a pas paru avoir d'action sensible sur les propriétés saccharifiantes de la salive, comme il est facile de le constater quand on compare les chiffres obtenus dans les ballons II, IV, V, VI et VIII. Nous faisons exception pour le ballon VII ; la nicotine pure à la dose d'une goutte entrave la formation de glucose, mais ce pouvoir inhibiteur ne se voit plus quand l'alcaloïde est étendu d'eau (ballon VIII). Le contact de la fumée n'a donné lieu à aucune modification appréciable (ballon VI). D'après l'examen comparatif des ballons II et III, la macération de tabac à petites doses semble n'avoir aucun effet sur la salive, exagérant même un peu son pouvoir, mais à hautes doses, elle paraît au contraire entraver son action (1).

(1) Cette action inconstante de la fumée de tabac sur la fonction salivaire a été récemment confirmée par Calcaterra.

Le pouvoir amylolytique d'une salive variant avec chaque individu, il serait intéressant de le rechercher sur un adulte d'après une moyenne de plusieurs expériences et de soumettre ensuite ce sujet à l'intoxication tabagique pendant un certain laps de temps. On pourrait ainsi déterminer exactement si le tabac a une influence sur la fonction saccharifiante de la salive et quelle est la nature de cette influence.

Ces faits seraient d'autant plus utiles à connaître que des communications récentes à la Société de biologie sont venues démontrer que la salive n'agissait pas seulement dans la cavité buccale mais sur une partie du tube digestif. Froin (1), Roger (2), démontrent la synergie étroite qui existe entre les fonctions des glandes salivaires et celles du pancréas, et bien antérieurement déjà notre maître M. Robin (3) dans des expériences portant sur le jaborandi avait exposé que l'excitation salivaire entraînait d'une façon réflexe la sécrétion pancréatique. La connaissance exacte des modifications apportées au pouvoir salivaire par le tabac pourrait éclairer peut-être les troubles gastro-intestinaux et la difficulté d'assimilation, tous phénomènes très communs chez le fumeur. Cette question appelle de nouvelles recherches.

§ 4. — Le foie dans l'intoxication tabagique expérimentale.

Déjà quelques auteurs (Graziani, Adler et Hensel) ont signalé le retentissement possible⁴ de l'intoxication tabagique sur le foie de l'animal en expérience. Graziani en particulier a relevé dans le foie l'existence d'hémorragies intra-parenchymateuses de foyers de nécrose. Adler a constaté chez ses animaux soumis à la nicotinisation après trois semaines, une infiltration de

(1) FROIN, Action de la salive sur la sécrétion et la digestion gastriques, *C. R. Soc. Biol.*, 1907, I, p. 80.

(2) ROGER, Action du suc gastrique sur la salive, *C. R. Soc. Biol.*, 1907, I, p. 1022. — ROGER et L.-G. SIMON, Action synergique de la salive et du suc pancréatique, *C. R. Soc. Biol.*, 1907, I, p. 1070.

(3) ROBIN, Etude physiologique et thérapeutique sur le jaborandi, *Journ. de thérap.*, 1874-75.

cellules embryonnaires autour des vaisseaux interlobulaires et des canalicules biliaires. Après un laps de temps de deux mois et demi, le foie était augmenté de volume et les espaces portes étaient le siège d'une infiltration de nature conjonctive. Ces lésions se précisaient encore quand l'empoisonnement avait duré quatre mois. Le tissu conjonctif était plus dense ; toutefois il n'avait pas envahi le lobule. Les altérations étaient maxima au niveau des espaces portes où l'on notait de l'endarterite de l'artériole hépatique et des néocanalicules biliaires. Plus récemment Gouget a trouvé dans le foie de ses animaux en expérience « des foyers de dégénérescence cellulaire donnant nettement sur certains points l'image du foie interverti » (1).

Nous avons pu déterminer exactement le rôle du tabac dans la genèse de certaines lésions hépatiques. Nous avons déjà dans un chapitre antérieur exposé combien l'intoxication tabagique favorisait l'apparition de dégénérescence graisseuse et d'hémorragies dans le parenchyme glandulaire ; il nous reste à démontrer quel puissant facteur de sclérose hépatique le tabac constitue et la possibilité de créer expérimentalement une « cirrhose tabagique ». Nos recherches en ce sens ont porté sur 20 lapins, 8 cobayes et 2 souris (2) et ont eu une durée moyenne de dix mois. Chez tous, nous avons produit toute une gamme d'altérations de nature scléreuse depuis la sclérose jeune, riche en cellules jusqu'à la sclérose adulte, riche en fibres, pauvre en cellules. La sclérose prend toujours son origine au niveau de l'espace porte : là les lésions sont diffuses ; elles intéressent à un égal degré l'artériole, la veine et le canalicule, il est impossible de spécifier si l'un de ces éléments a été plus qu'un autre touché. Souvent en plein tissu de nouvelle formation, se voient des néocanalicules biliaires. De là, le tissu scléreux envahit peu à peu les fentes de Kiernan avoisinantes et sur certains foies où l'on peut saisir cette extension à son début, les espaces portes prennent ainsi l'apparence d'étoiles. A la longue, chez les animaux

(1) GOUGET, Sur quelques lésions de l'intoxication tabagique expérimentale, *Pr. Méd.*, 22 août 1906, n° 67, p. 533.

(2) Dans ces chiffres, ne sont pas compris les animaux soumis à l'intoxication par les tabacs dits dénicotinisés.

intoxiqués de vieille date, les bandes de sclérose arrivent à se rejoindre : le lobule est ainsi isolé. Ajoutons que d'une manière générale, la veine centro-lobulaire demeure indemne ; dans un seul cas, elle était entourée d'un manchon de cellules embryonnaires. Le long des traînées de sclérose, celle-ci tend à envahir le lobule et il n'est pas rare de voir une ou plusieurs cellules nobles isolées par une pointe d'accroissement du tissu fibreux.

La cellule hépatique elle-même ne demeure pas intacte au cours de ce processus morbide qui bouleverse plus ou moins la structure normale de la glande. Fréquemment, elle est le siège soit de dégénérescence graisseuse, soit de dégénérescence vacuolaire avec piknose du noyau ou caryolyse. Souvent encore, phénomène terminal, des hémorragies intra-parenchyteuses viennent détruire l'ordination des travées lobulaires : lésion aiguë sur un foie chroniquement altéré.

La fréquence de l'atteinte du foie au cours de l'intoxication tabagique s'explique aisément depuis les recherches contemporaines démontrant précisément la fonction antitoxique de cette glande. Les expériences de Schiff (1877) montrant que le foie était capable d'arrêter et de transformer la nicotine furent confirmées par les travaux de Lautenbach (1), de Heger, de Jacques et surtout de Roger (2). Si quelques arguments contradictoires ont été invoqués contre cette fonction antitoxique du foie, il faut en voir la raison dans ce fait que la glande n'exerce pas son pouvoir indistinctement de la même façon sur tous les alcaloïdes. Très actif à l'égard de la cocaïne, de la morphine, de la quinine, le parenchyme hépatique l'est beaucoup moins vis-à-vis de l'atropine. Mais en revanche le rôle du foie contre la nicotine paraît évident. Quant à déterminer s'il y a simple emmagasinement ou modification du toxique dans l'intimité du tissu glandulaire, on l'ignore encore. Lautenbach soutient bien que la nicotine renfermerait deux poisons, l'un provoquant l'ataxie, que le foie laisserait passer, l'autre tétanigène détruit par la glande : mais c'est

(1) LAUTENBACH, De la différence que présentent les effets de la nicotine suivant qu'on injecte ce poison dans les vaisseaux efférents ou dans les vaisseaux afférents, *Philad. med. Times*, 17 juillet 1880.

(2) ROGER, in *Dictionnaire de Physiologie* de Ch. RICHET, article Foie.

une pure hypothèse Schiff invoque une modification du toxique qui subirait une sorte de digestion à l'aide d'un ferment. Les expériences de Verhoogen touchant l'hyoscyamine sont en faveur de cette opinion.

Les nombreux examens histologiques auxquels nos recherches nous ont conduit, nous ont permis de retrouver ici les altérations précoces signalées par Fiessinger (1) dans la genèse d'une cirrhose. Comme lui nous avons mis fréquemment en évidence une dégénérescence granuleuse atrophique avec lésion du noyau et souvent aussi, quand l'intoxication durait depuis un certain temps, un état vacuolaire de la cellule hépatique.

Il nous paraît donc que le tabac ou plutôt les nombreux produits entrant dans la composition du tabac altèrent la glande dans sa totalité ; tissu noble et tissu de soutien réagissent chacun à leur manière, l'un par de la sclérose, l'autre par les modifications cellulaires établies ci-dessus.

§ 5. — Retentissement de l'intoxication tabagique expérimentale sur le rein.

Nous serons bref sur cette question, car le rein ne paraît pas souffrir de l'empoisonnement nicotinique au même degré que le foie. Ce point avait été déjà constaté par plusieurs auteurs : Graziani (2) néanmoins dit avoir relevé sur les reins de ses animaux en expérience l'existence d'hémorragies, de foyers de nécrose et la désintégration granuleuse de certaines cellules. Plus récemment, Gouget (3) n'a pu arriver à des résultats définitifs ; sur 8 lapins, 2 ont eu une légère albuminurie. Or, leur autopsie démontra la présence de lésions indépendantes vraisemblablement de l'intoxication. Enfin en mars 1908 Gebrowsky (4) rapporte avoir remarqué à plusieurs reprises chez ses animaux soumis à des inhalations de fumée de la néphrite parenchymateuse avec cylindres

(1) N. FIESSINGER, Les lésions cellulaires dans les cirrhoses biveineuses du foie, *Arch. de Méd. expér. et d'anat. path.*, mai 1908, n° 3, p. 312.

(2) *Loc. cit.*

(3) *Loc. cit.*

(4) *Loc. cit.*

hyalins. Nous-même, dans la longue série de nos recherches, portant en bloc sur plus de 40 lapins, nous n'avons pu déceler l'albuminurie que chez 4 d'entre eux (lapins 6, 14, 47 et 13). Nous en citerons deux exemples.

Le lapin 14 intoxiqué par une macération de tabac par voie veineuse est mis en expérience le 25 mai 1907. Il est sacrifié le 22 octobre après 106 injections (24 intra-veineuses et 82 sous-cutanées) : ses reins pesaient respectivement 11 gr. 10 et 11 gr. 20 (le poids total étant de 1.515 gr.). L'albuminurie fut constatée dès le 17 juillet.

Le lapin 13 intoxiqué par une dissolution aqueuse de fumée par voie veineuse puis sous-cutanée est mis en série le 29 mai 1907. Le 17 juillet on constatait l'existence d'albumine dans les urines, or l'animal ne mourait que le 22 octobre après 109 injections, soit 76 intra-veineuses et 13 sous-cutanées. Ses reins posaient respectivement 12 grammes l'un et l'autre (le poids total étant de 1.870 gr.).

D'une façon générale, le poids des reins de nos animaux oscilla entre 10 ou 11 grammes, ainsi qu'il est facile de le constater d'après les observations données plus haut. Ce poids n'a rien d'anormal car il n'existait ordinairement aucune disproportion entre lui et le poids de l'animal. Aucune altération apparente ne fut relevée à l'autopsie ; les organes se décortiquaient aisément et ne présentaient aucune modification grossière.

Microscopiquement les lésions relevées ne différaient nullement de celles que nous avons signalées chez beaucoup de cobayes ou de lapins victimes de l'intoxication aiguë. Les glomérules étaient sains ; par contre fréquemment existaient des altérations des tubuli contorti : la partie sus nucléaire centrale de leurs cellules était souvent abrasée et tombée dans la lumière du tube ; le noyau demeurait en place très condensé et les détails de sa structure habituelle étaient impossibles à mettre en évidence. Parfois encore la chute de la cellule était non seulement partielle mais totale et il ne persistait guère sur la basale qu'une traînée protoplasmique. Il n'était pas rare de voir ces cellules encombrer en aval le tube urinaire. Nous avons pu quelquefois distinguer de véritables cylindres hyalins dans les canaux droits, mais le fait était peu commun (3 cas). Ces lésions ne s'étendent pas à tout le parenchyme rénal et la néphrite était seulement parcellaire ; elle

intéressait particulièrement les tubuli contorti, hormis les observations où un exsudat de nature albumineuse siégeait dans l'espace glomérulaire.

Il faut tenir compte, croyons-nous, de la fragilité spéciale qu'offre le rein aux altérations, des modifications qu'il peut revêtir sous l'influence de tel ou tel fixateur, de la température, de l'autopsie tardive, toutes conditions qui doivent nous engager à être fort prudents dans l'interprétation des lésions rencontrées. Est-ce à dire que nous nous élevons contre la nocivité du tabac à l'égard du rein ? Evidemment non. Le rein, organe d'élimination par excellence, doit fatalement souffrir du rejet incessant des produits toxiques tels que les corps contenus dans la fumée de tabac, mais avant même leur passage à travers le filtre rénal, ces corps ont subi de plus ou moins profondes modifications dans l'intimité du tissu hépatique ; leur nocuité est d'autant diminuée. On sait en outre, c'est un point de pathologie générale bien connu, que tous les poisons introduits dans l'organisme ne se comportent pas de la même manière vis-à-vis des organes d'élimination. Certains toxiques lèseront indifféremment le foie et le rein ; d'autres, par contre, respecteront en partie le foie et produiront de grands désordres rénaux. D'autres, enfin, auront une affinité spéciale pour le foie : c'est le cas de la nicotine, principe actif du tabac.

Au reste, en dehors des circonstances où le poison est introduit dans l'organisme à hautes doses, le tabac en petite quantité ne paraît guère agir sur le rein que d'une façon indirecte en modifiant la pression artérielle qu'il élève. Le pouvoir diurétique du tabac est connu depuis longtemps en clinique (Bordier) et récemment Fleig et de Visme (1) montraient qu'expérimentalement les inhalations de fumée de tabac provoquaient chez les animaux une vaso-constriction énorme du rein.

Concluons donc que cet organe est expérimentalement touché dans la nicotinisaton, mais à un degré moindre que le foie ; c'est un fait qui découle de nos recherches et ajoutons que le tabac agit sur le rein indirectement à la faveur de l'hypertension artérielle.

(1) FLEIG et DE VISME, Sur les modifications de volume du rein produites par les inhalations de fumée de tabac et les conditions d'étude de l'intoxication tabagique expérimentale, *C. R. Soc. Biol.*, 20 décembre 1907.

§ 6. — L'appareil respiratoire dans l'intoxication tabagique expérimentale.

Nous ne nous étendrons pas sur les altérations constatées au cours des autopsies d'animaux soumis à l'intoxication tabagique. Gouget (1) rapporte avoir remarqué chez un de ses lapins dans le poumon des lésions d'endartérite très prononcée allant même jusqu'à la thrombose ; quant au parenchyme lui-même il n'en est pas fait mention. Nous n'avons jamais, pour notre part, relevé de sclérose pulmonaire ni d'hémorragies ainsi qu'on devait s'y attendre, étant donné le pouvoir manifestement sclérogène et hémorragipare du toxique en cause. Chez beaucoup d'animaux ayant succombé au milieu de convulsions, nous avons vu maintes fois des lésions, mais celles-ci étaient en fait moins la conséquence de l'intoxication chronique que les accidents ultimes ayant précédé la mort. Nous ne saurions donc faire état de semblables constatations et force nous est de nous en rapporter aux données expérimentales établies par Roger et plus récemment par Fleig et de Visme.

Quel que soit le mode d'intoxication par le tabac, que celui-ci soit administré en nature, sous forme de macération, de dissolution aqueuse de fumée ou sous forme d'inhalation, l'animal, le fait est facile à remarquer, passe par deux phases : une première surtout caractérisée par de la polypnée, une seconde remarquable au contraire par la lenteur de mouvements respiratoires avec pauses d'assez longue durée. Tous phénomènes pouvant aboutir à la mort. Reste à donner l'interprétation de ces faits.

D'après Roger (2), la première période serait sous la dépendance d'une excitation directe, seule la seconde serait d'ordre bulbaire, car le trouble observé rappelle exactement « le rythme produit chez les animaux dont on a sectionné les deux vagues à la région cervicale ». Il s'agirait en définitive d'une paralysie du centre respiratoire.

(1) GOUGET, *loc. cit.*

(2) ROGER, *loc. cit.*

Fleig et de Visme (1), qui ont analysé minutieusement la série des symptômes d'ordre pulmonaire par lesquels passe le lapin soumis à la fumée de tabac, distinguent d'abord une phase d'apnée toute passagère surtout quand l'inhalation a été bucco-pulmonaire ; par contre, ce stade initial ferait défaut dans l'inhalation bucco-laryngée. Bientôt les mouvements respiratoires augmentent de fréquence et d'intensité et cette deuxième période est corrélatrice, après une chute brusque de la tension artérielle, d'une forte élévation de cette tension. Enfin dans une troisième période le rythme respiratoire devient irrégulier, entrecoupé de longues pauses de durée variable.

La nature des phénomènes se succédant est ainsi expliquée par les auteurs précités : l'apnée initiale serait de nature réflexe ; dans le cas d'inhalation bucco-pulmonaire ou intra-pulmonaire de fumée de tabac, elle cesse en effet de se produire après vagotonie ; de même, lors d'inhalation bucco-pharyngée elle disparaît avec section des laryngés. Les troubles observés dans les deuxième et troisième phases relèveraient directement d'une action du toxique sur les centres bulbaires, bien que Winterberg invoque une action périphérique sur les terminaisons pneumogastriques : ces centres seraient d'abord excités et leur excitation même entraînerait dans un court laps de temps à leur épuisement.

Concluons donc avec Fleig et de Visme que les phénomènes déterminés expérimentalement par le tabac sur l'appareil respiratoire sont à la fois d'ordre périphérique et d'ordre central ; ces derniers étant de beaucoup les plus importants.

(1) FLEIG et DE VISME, Action de la fumée de tabac sur les phénomènes respiratoires et vaso-moteurs ; fumée en inhalations, *C. R. Soc. Biol.*, 6 décembre 1907. — Action de la fumée de tabac sur les phénomènes respiratoires et vaso-moteurs. Injection d'extraits liquides de fumée et insufflations de fumée en nature, *C. R. Soc. Biol.*, 13 décembre 1907 — Mécanisme des effets respiratoires de la fumée de tabac, *Soc. Biol.*, séance du 8 février 1908.

§ 7. — L'appareil circulatoire dans l'intoxication tabagique chronique expérimentale. — L'athérome tabagique.

Peu de questions ont été aussi agitées en ces derniers temps que l'athérome expérimental. Inspirés par les recherches de Josué (1), différents auteurs se sont efforcés de reproduire par le tabac les lésions aortiques créées si aisément par l'adrénaline, mais alors que beaucoup d'entre eux réussissaient sans grande peine, d'autres n'obtenaient aucun résultat. Un cours historique semble sur ce point absolument nécessaire.

Se basant sur la propriété vaso-constrictive énorme que possède la nicotine et sur les altérations vasculaires déterminées par le tabac, altérations dont l'existence a été affirmée par la clinique, Josué injecta à des lapins de 1.700 à 2.000 grammes, cinq gouttes d'une solution de nicotine à 0 0 00, soit 1/4 de milligramme ; « un lapin a subi 102 injections intra-veineuses en six mois : un autre 96 en cinq mois ; deux autres 86 en cinq mois ; un autre 34 en deux mois ; aucun de ces animaux n'a présenté de lésions athéromateuses ».

En 1906, Adler et Hensel (2), contrairement à Josué, arrivèrent à des résultats positifs. Ils utilisaient une solution de nicotine Merck à 1/200 et en injectaient 15 déci-milligrammes dans la veine marginale du lapin. Après 18 injections, on pouvait souvent constater déjà des modifications profondes dans la structure de l'aorte, mais les altérations s'accroissaient après 38 et surtout 50 injections. Au-delà, les auteurs relevèrent diverses lésions étendues à toute l'aorte jusqu'à la bifurcation des iliaques. Néanmoins certains lapins semblèrent relativement réfractaires à l'intoxication et plusieurs d'entre eux supportèrent de 60 à 110 injec-

(1) JOSUÉ, *loc. cit.*

(2) ADLER et HENSEL, Lésions aortiques développées par les injections intra-veineuses de nicotine, *Deutsche med. Wochens.*, 1906, n° 45, p. 1826 ; Des effets sur les lapins des injections intra-veineuses de nicotine, *Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine*, vol. III, 1905-1906, p. 36.

tions sans suites. Les mêmes expérimentateurs expliquent l'insuccès de Josué par les petites doses que cet auteur employait et insistent sur la nécessité d'avoir des solutions de nicotine fraîchement préparées, l'alkaloïde étant éminemment volatil.

En 1907, Papadia (1), par la même technique, atteint sensiblement les mêmes résultats.

Gebrowsky (2) administra à 5 ou 6 lapins, au cours d'expériences portant sur les différents modes d'intoxication par le tabac, des injections d'une solution de nicotine à 0, 5 0/0.

Lapin 1, après 53 injections en 117 jours (soit 71 milligr. de nicotine), présentait quelques lésions de la crosse de l'aorte.

Lapin 2, après 68 injections en 161 jours (soit 119 milligr. de nicotine), n'offrait que de minimes lésions aortiques.

Lapin 3, après 53 injections en 66 jours (soit 81 milligr. de nicotine), n'avait que des altérations très discrètes de l'aorte.

Lapin 4, après 20 injections (soit 40 milligr. de nicotine en 24 jours) avait son aorte saine.

Lapin 5, après 80 injections (soit 55 milligr. de nicotine en 173 jours), n'était porteur d'aucune lésion aortique.

Miller (3) soumettant par voie veineuse deux lapins à une intoxication quotidienne de nicotine à la dose de 15 déci-milligrammes provoqua chez l'un d'eux après 42 injections « des altérations typiques encore que peu marquées, de l'aorte ascendante ».

Tels sont les résultats obtenus par différents auteurs avec la nicotine. On voit qu'à l'exception de Josué, tous soutiennent la possibilité de faire naître l'athérome chez le lapin, à la suite de l'administration de l'alkaloïde. Mais en faut-il conclure que le tabac a lui-même un pouvoir athéromigène. Nous avons vu au début de ce travail que d'après les travaux récents la nicotine n'entrait que pour une très faible part dans la constitution de la fumée de tabac. Dès lors l'athérome tabagique existe-t-il si son principal agent fait défaut ? Résolus à trancher cette question, plusieurs médecins instituèrent diverses expériences, chacun

(1) PAPADIA, Artério-sclérose expérimentale par la nicotine, *Riv. d patol. nerv. e mentale*, 1907 p. 161-173.

(2) GEBROWSKY, *loc. cit.*

(3) MILLER, Dégénérescence artérielle expérimentale, *Amer. Journ. of the Med. Sc.*, avril 1907, anal. in *Sem. méd.*, 21 août 1907, p. 407.

d'eux par une technique spéciale et la plupart arrivèrent à des résultats positifs.

Adler (1) le premier, faisant ingérer quotidiennement à des lapins une infusion de tabac en même temps que leur nourriture habituelle, détermina chez ces animaux, après quatre mois, une véritable cirrhose hypertrophique du foie à type périlobulaire.

En 1905, Boveri (2) introduisant presque quotidiennement dans l'estomac de ses lapins une quantité de tabac à 10 0,0, variant de 10 à 40 centimètres cubes, fit apparaître chez eux de l'athérome aortique. Au reste voici résumé le procès-verbal de ses expériences.

Lapin 1, du poids de 2.300 grammes, reçoit quotidiennement pendant 14 jours, par sonde œsophagienne, 10 à 40 centimètres cubes de l'infusion de tabac ; à l'autopsie, 3 plaques calcaires, l'une au niveau de l'aorte thoracique, les deux autres de la portion abdominale ; les capsules surrénales étaient hypertrophiées.

Lapin 2, du poids de 2.670 grammes, reçut en 34 jours 26 fois une quantité d'infusion allant de 10 à 45 centimètres cubes. L'aorte présentait des plaques d'athérome et les capsules surrénales étaient hypertrophiées.

Lapin 3, du poids de 2.840 grammes, en 23 jours fut gavé 16 fois ; son aorte présentait deux plaques d'athérome et les capsules surrénales étaient hypertrophiées.

Lapin 4, du poids de 2.930 grammes, en 28 jours fut gavé 14 fois d'une quantité d'infusion allant de 20 à 30 centimètres cubes ; on constata chez lui plusieurs plaques d'athérome au niveau de l'aorte abdominale.

Lapin 5, du poids de 1.800 grammes, en 30 jours fut gavé 21 fois, la crosse de l'aorte était très dilatée et sa paroi très hypertrophiée.

Lapin 6, du poids de 2.750 grammes, en 20 jours fut gavé 18 fois ; la portion thoracique de l'aorte fut trouvée fort épaissie.

(1) ADLER, Remarks on arteriosclerosis, *Journ. of the med. Researches*, p. 721, 1902, anal. in *Journ. de méd. et de chir. prat.*, 25 juillet 1903, p. 548.

(2) BOVERI, Athérome aortique expérimental d'origine tabagique, *Clinica med. italiana*, juin 1905, anal. in *Sem. méd.*, 16 août 1905, p. 390.

Lapin 7, du poids de 2.555 grammes, en 50 jours fut gavé 40 fois ; la crosse aortique était légèrement épaissie.

Lapin 8, du poids de 2.100 grammes, en 27 jours fut gavé 22 fois ; l'aorte était épaissie.

Lapin 9, du poids de 2.320 grammes, en 35 jours fut gavé 22 fois ; l'aorte abdominale était totalement dilatée et les capsules surrénales légèrement hypertrophiées.

Lapin 10, du poids de 1.730 grammes, en 45 jours fut gavé 32 fois ; l'aorte présentait quelques zones d'épaississement sans athérome.

Par contre, l'autopsie de six autres lapins soumis à la même intoxication, ne montra l'existence d'aucune lésion aortique.

Les résultats de Baylac (1) et de son élève Amouroux (2) furent identiques aux précédents. Ces auteurs se servirent de macération à 10 ou 20 0/0 ou d'infusion de tabac à 10 0/0. Voici le procès-verbal résumé de leurs expériences :

Lapin 1 (2.660 gr.), en 52 jours reçoit 53 centimètres cubes d'infusion de tabac à 20 0/0 par injections intra-veineuses. A l'autopsie, amas jaunâtres et localisés à l'origine des gros vaisseaux de la crosse ; petites plaques gaufrées, de consistance calcaire sur l'aorte thoracique.

Lapin 2 (2.200 gr.), reçoit en 41 jours 121 centimètres cubes d'infusion de tabac à 10 0/0 par injections sous-cutanées. A l'autopsie, petite dilatation anévrysmale à 1 centimètre au-dessus des sigmoïdes aortiques et à 5 centimètres au-dessus sur une étendue de 3 centimètres, nombreuses plaques calcaires avec deux dilatations anévrysmales.

Lapin 3 (2.000 gr.), reçoit en 38 jours 35 centimètres cubes d'infusion de tabac à 10 0/0, en injections intra-veineuses. A l'autopsie, nombreuses plaques calcaires presque confluentes et cavité anévrysmale d'un centimètre de longueur et de 4 millimètres de largeur.

Lapin 4 (2.300 gr.), est soumis à l'injection intra-veineuse d'un centimètre cube d'infusion de tabac à 10 0/0. La dose injectée est élevée après 15 jours à un centimètre cube et demi et l'animal meurt après 56 jours de mise en série. Son aorte présente de nombreuses plaques ne laissant aucune

(1) BAYLAC, Athérome expérimental de l'aorte consécutif à l'action du tabac, *C. R. Soc. Biol.*, 2 juin 1906.

(2) AMOUROUX, *Etude expérimentale de l'athérome tabagique*, th. Toulouse, 1906.

partie absolument saine et une petite cavité anévrysmale faisant saillie à la surface du vaisseau, s'étendant sur une longueur de 5 millimètres sur 3 millimètres de large.

Lapin 5 (2.100 gr.), en 43 jours reçoit par la voie sous-cutanée 134 centimètres cubes de macération de tabac à 10 0/0. A l'autopsie, places athéromateuses disséminées sur l'aorte thoracique.

Lapin 6 (2.590 gr.), reçoit en 49 jours par la voie intra-veineuse, 40 centimètres cubes de tabac à 10 0/0. A l'autopsie, à 8 centimètres au-dessus des sigmoïdes, petites plaques d'athérome ajoutées bout à bout sur une longueur de 12 millimètres et une largeur de 2 millimètres.

Lapin 7 (2.280 gr.), reçoit en 48 jours par voie veineuse 38 centimètres cubes d'infusion de tabac à 20 0/0. A l'autopsie, à 5 centimètres au-dessus des valvules sigmoïdes, plaques calcaires de forme irrégulière sur une étendue de 2 centimètres.

Lapin 8 (2.300 gr.), reçoit en 40 jours par voie veineuse, 77 centimètres cubes de macération à 10 0/0. A l'autopsie, à 8 centimètres au-dessus des sigmoïdes, plaque calcaire irrégulière de 4 millimètres de longueur sur 3 millimètres de largeur; à 9 centimètres et demi au-dessus des sigmoïdes, deuxième plaque athéromateuse de 8 millimètres de hauteur sur 4 millimètres de largeur.

Les mêmes auteurs ont essayé sur 4 lapins (Obs. IX, X, XI, XII de la thèse d'Amouroux) de produire les mêmes lésions par voie œsophagienne, mais tous leurs animaux sont morts immédiatement après l'ingestion ou le lendemain.

Dans la même année, M. Gouget (1) fit plusieurs expériences en se servant d'une infusion de tabac à 10 0/0, administrée à des lapins par injection intra-veineuse (demi-centimètre cube) par voie œsophagienne (10 centimètres cubes) et par ces deux méthodes combinées. Ses recherches durèrent d'une semaine à six mois et demi et portèrent sur 8 lapins. Un seul qui avait subi 11 injections intra-veineuses d'un demi à un centimètre cube et ingéré 60 centimètres cubes d'infusion en 4 fois, présentait au niveau de l'aorte quelques lésions : à la face interne de ce vaisseau, à 4 centimètres environ au-dessus des sigmoïdes, existaient trois saillies longitudinales allant jusqu'à un centimètre et demi de

(1) Gouget, Sur quelques lésions de l'intoxication tabagique expérimentale, *Soc. Méd.*, 22 août 1906, n° 67, p. 533.

long sur deux millimètres de large, d'aspect blanc mat, dépolies et striées transversalement. « Par contre, un autre lapin qui en six mois et demi avait ingéré 4.650 centimètres cubes d'infusion en 90 fois et 22 centimètres cubes en 22 injections intra-veineuses n'offrait aucune altération au niveau de l'aorte.

En mars 1907, Lesieur (1) recherchant la valeur de la dénicotinisatation de certains tabacs, fut amené à constater la présence de lésions aortiques à la suite d'injections sous-cutanées ou intra-veineuses de macération ou d'infusion de tabacs français et anglais.

En mai 1907, Loeper et Boveri (2) soumirent un lapin à l'ingestion de pilules de tabac. En 54 jours, l'animal reçut ainsi 18 pilules, chacune d'elles d'un poids moyen d'un gramme 5. L'autopsie démontra l'existence au niveau de la portion descendante de l'aorte d'une large plaque de 2 centimètres de longueur qui déformait la surface extérieure et dont la consistance était nettement calcaire ; à côté d'elle se trouvait une plaque plus petite de la grosseur d'une lentille environ, également calcifiée.

En juillet 1907, Ball (3) intoxiqua un certain nombre de lapins, les uns avec une solution de jus de tabac à 0,50 0/0 d'eau distillée à la dose quotidienne de 12 gouttes ; les autres avec des infusions de feuilles de *nicotiana tabacum*, de tabac scaferlati ordinaire et caporal doux. Voici le résultat de ses expériences.

Lapin 25, reçut par voie veineuse d'abord 12 gouttes, puis sur la constatation d'accidents aigus, 8 gouttes et à la fin 15 gouttes de jus de tabac ; mort en 32 jours. Aucune lésion aortique ne fut relevée.

Quatre lapins furent intoxiqués par injection et gavage d'infusion de feuilles de *nicotiana tabacum* à 10 0/0 : les lapins 26, 27 et 28 succombèrent fort rapidement et ne présentèrent aucune lésion vasculaire. Seul le lapin 29, soumis d'abord à 4 injections intra-veineuses d'un centimètre cube de l'infusion ramenée à 10 gouttes de cette même infusion secondairement élevée à un centimètre cube, mourut au bout de 33 jours. A l'autopsie, on releva l'existence d'une petite plaque calcaire ovalaire de 3 mil-

(1) LESIEUR, Tabagisme expérimental et dénicotinisatation, *C. R. Soc. Biol.*, 16 mars 1907.

(2) LOEPER et BOVERI, Athérome aortique expérimental par le tabac et par l'ergotinine, *Soc. anat.*, séance du 31 mai 1907.

(3) BALL, *L'athérome aortique chez l'homme et les animaux*, th. Lyon, 1907.

millimètres de longueur sur 2 millimètres de largeur ; les capsules surrénales étaient volumineuses.

Ball employa alors l'infusion de scaferlati ordinaire à 10 0/0 et l'administra à 7 lapins.

Lapin 30 reçut quotidiennement sous la peau 2 centimètres cubes de la préparation pendant 5 jours. Cette dose fut élevée à 33 centimètres cubes jusqu'à la mort de l'animal qui arriva au onzième jour. Aucune altération de l'aorte.

Lapin 31 reçut d'abord sous la peau 3 centimètres cubes pendant 4 jours, puis 4 centimètres cubes pendant 4 jours, enfin 12 gouttes par jour de l'infusion par voie veineuse pendant 18 jours. Aucune lésion athéromateuse de l'aorte.

Lapin 3, pendant 10 jours ingéra 10 centimètres cubes de l'infusion. Cette dose fut élevée à 15 centimètres cubes pendant 5 jours, à 20 et 25 centimètres cubes durant 5 jours et enfin à 30 centimètres cubes durant 4 jours. Aucune lésion de l'aorte.

Lapin 33, reçut quotidiennement 10 à 12 gouttes de l'infusion par voie veineuse pendant 15 jours. L'autopsie révéla l'existence de trois petites plaques athéromateuses dans la portion thoracique de l'aorte et une série de plaques calcaires sur sa portion abdominale.

Lapin 34 reçut tous les deux jours 10 à 15 gouttes de l'infusion à 20 0 0 par voie veineuse. Le nombre des injections monta à 21 ; la dernière de 18 gouttes causa la mort de l'animal. A l'autopsie, apparurent plusieurs plaques calcaires sur l'aorte thoracique et trois petites formations anévrysmatiques.

Lapin 35, pendant 28 jours reçut quotidiennement par voie oesophagienne d'abord 10 centimètres cubes puis 40 centimètres cubes de la solution à 10 0/0. Pendant les 14 jours suivants, on pratiqua sur cet animal chaque jour une injection sous-cutanée de deux à quatre centimètres cubes de la même solution, enfin une injection intra-veineuse de 12 à 15 gouttes de la solution à 20 0/0. Le lapin mourut subitement et son autopsie ne montre aucune altération de l'aorte.

Gebrowsky (1), au cours de la même année, institua toute une série d'expériences portant sur 40 lapins divisés en sept groupes :

(1) GEBROWSKY, Contribution à l'étude de l'influence de la fumée de tabac sur les vaisseaux sanguins, *Rousski Vrach*, 10 février 1907.

Le 1^{er} groupe fut soumis à une atmosphère de fumée de tabac.

Les 2^e et 3^e groupes furent intoxiqués par des dissolutions de fumée de tabac dans du sérum physiologique par voie veineuse suivant une technique précédemment rapportée au début de ce mémoire.

Le 4^e groupe fut traité par des injections intra-veineuses ; le 5^e groupe par des liquides renfermant les autres produits entrant dans la composition de la fumée de tabac ; le 6^e groupe par l'adrénaline à 1 0/00, enfin le 7^e groupe servit de témoins.

Chez trois lapins traités par l'extrait de fumée, l'auteur décela la présence de lésions aortiques : dilatation plus ou moins considérable du vaisseau et plaques ovalaires ou arrondies, déprimées à leur centre :

Lapin 1, en 180 jours avait reçu 94 injections dosées à 0,4 centimètres cubes à 0,5 (au total 22 cent. cubes).

Lapin 2 avait subi 88 injections semblables en 167 jours (soit 19 cent. cubes).

Lapin 3 avait reçu 74 injections de 0 cent. cube 05 à 0,5 en 134 jours, soit 23 centimètres cubes.

Récemment le même auteur a publié le résultat de nouvelles expériences qui ne font que confirmer ses précédentes recherches. Soumettant des lapins quotidiennement à la fumée de 20 à 25 grammes de tabac durant 8 heures, il constata chez deux animaux morts spontanément après 57 et 66 jours, des lésions des tuniques interne et moyenne de l'aorte. Ces lésions étaient beaucoup plus avancées chez les lapins sacrifiés après 129 et 180 jours : au niveau de la crosse de l'aorte et de sa portion thoracique existaient « deux à six nodules saillants où le microscope montra un endothélium enflammé et des dépôts de sels calcaires dans le tissu sous-jacent » (1).

Mêmes résultats donnés par Clark (2), Rickett (3) à la suite d'injections au lapin d'adrénaline, d'extrait de scille, de chlorure de baryum, de décoction de tabac et de nicotine ; « toutes ces lé-

(1) GEBROWSKY, Sur l'action de la fumée de tabac donnée aux animaux en inhalations, *Rousski Vrach*, 29 mars 1908.

(2) CLARK, The experimental effects of tobacco on the nervous system, *Med. Record*, 29 juin 1907, p. 1072.

(3) RICKETT, Experimental atheroma, *Journal of pathology and bacteriology*, XII, 15-30, 1907.

sions, suivant le dernier auteur, produisent des lésions d'aortite avec altérations manifestes de la couche élastique ».

Nous voyons donc qu'à l'exception de Josué, tous les expérimentateurs insistent sur la possibilité de créer chez le lapin l'athérome tabagique.

Chaque auteur donne, des lésions aortiques, une description semblable. Seule la pathogénie est un objet de discussion récemment bien résumée dans un travail original de Thévenot (1) et dans la thèse de Rembert (2).

Si quelquefois l'athérome occupe toute la longueur de l'aorte, bien souvent, au moins au début, il ne siège qu'au niveau de la crosse, dans sa portion sus-sigmoïdienne. Toutefois il est rare que la lésion demeure localisée en cette région ; bien souvent elle s'étend, intéressant soit la portion thoracique, soit le vaisseau sur toute sa longueur. Dans des cas plus rares, seule la portion abdominale offrait à l'observateur les plaques caractéristiques.

Au reste, quelle qu'ait été la cause de l'athérome expérimental (plomb, tabac, adrénaline, acide oxalique, acide lactique, iodures, digitaline, etc...), l'aspect macroscopique des lésions est toujours le même ; seule la description des altérations initiales de l'aorte donne lieu à quelques discussions. Suivant Pearce et Stauton, il y aurait un simple plissement de l'endartère non épaissie ; pour Scheidemandel (3), de petits nodules blanc-jaunâtre, opaques, saillants, sur la tunique interne, d'où un aspect gaufré de l'aorte. Parfois encore, on constate un épaississement en ruban saillant ou lisse, blanc mat, plus sensible au doigt qu'à la vue.

A un degré plus avancé, les nodules opaques atteignent le volume d'un grain de plomb et se dépriment au centre de manière à prendre la forme d'une petite écuelle. Par suite même de leur

(1) THÉVENOT, *Athérome aortique expérimental*, th. Lyon, 1907.

(2) REMBERT, *L'athérome aortique expérimental*, th. Paris, 1907. — REMBERT et LERAT, L'athérome aortique d'après les travaux récents, *Gaz. Hôp.*, 1908, p. 147.

(3) SCHEIDEMANDEL, Ueber die durch Adrenalin-injectionem zur erzeugende Aortenverkalkung des Kaninchen, *Arch. für anat. Path. und Path.*, p. 363-382, 1905.

développement, ils viennent faire saillie à la face externe de l'aorte, d'où de petits anévrysmes hémisphériques. Ces lésions se groupent en général suivant des séries linéaires dans l'axe du vaisseau, constituées par des plaques de dimensions variables. Dans la majorité des cas, il existe une plaque ovale, allongée à fond brillant, unie et à bords saillants et réguliers. Cette plaque est segmentée de plis transversaux, parallèles, d'où son aspect gaufré, rappelant la disposition d'un canot pour Thénos.

Vient-on à palper cette formation pathologique ? On constate qu'elle est dure, craquant sous le doigt, elle bombe à ce niveau la paroi du vaisseau au dehors, le déformant si bien qu'en ce point cette paroi est amincie, translucide, blanchâtre, véritable anévrysme en miniature. D'autres plaques constituées par la réunion de petites plaques sont de bords irréguliers et le fond est creusé d'un certain nombre de plis. Rarement, la plaque est seule ; le plus souvent d'autres se groupent autour de la principale, plus ou moins nombreuses en général, petites, disposées sur toute la longueur de l'aorte.

De ces quelques considérations, il découle qu'on ne saurait donner les dimensions d'une plaque, il en existe de très petites comme de très étendues (2 à 3 cent. de long sur plusieurs millimètres de large, un à trois millimètres de profondeur suivant Rembert). Parfois le processus morbide s'est tellement généralisé à tous les vaisseaux que celui-ci est devenu une tube rigide, bosselé, comme pavé à l'intérieur, moniliforme à l'extérieur, béant à la coupe et criant sous les ciseaux qui l'ouvrent ; d'où ces comparaisons avec une trachée d'oiseau avec un collier de perles (Scheidemandel), avec un ventre de reptile (Ball).

Certains auteurs, Gouget et son élève Rembert, ont signalé un aspect un peu spécial des altérations vasculaires : l'aorte est dilatée par places ouvertes, elle apparaît dépolie, inégale, plissée, comme gaufrée par de petites crêtes transversales disposées plus ou moins irrégulièrement sur toute sa longueur. On a, au toucher, une sensation parcheminée extrêmement nette ; au niveau de l'origine de la crosse, depuis l'orifice aortique jusqu'à une distance de deux centimètres, l'endartère est tellement plissé, tomenteux, qu'il paraît présenter des végétations.

L'étude histologique des lésions athéromateuses a soulevé un certain nombre de discussions. Le premier point en litige concerne la localisation initiale des altérations : pour les uns, la tunique interne, pour d'autres la tunique moyenne. Etudions les diverses modifications apportées à la structure de l'aorte, si l'on en croit certains auteurs, sous l'influence du tabac.

Contrairement à Ziegler (1) et à Loeper, l'endartère présente suivant Josué (2), Gouget, Boveri (3), Ball, un épaississement, mais pour Klotz cette hyperplasie serait secondaire aux lésions de la tunique moyenne et siègerait dans le tissu sous-endothélial ou dans l'assise musculo-élastique. De plus, Orłowsky (4) a signalé l'existence dans l'endartère d'éléments lymphoïdes infiltrés, situés en regard des plaques calcifiées. Parfois la tunique interne est quelquefois détruite à ce point que la paroi n'est plus constituée que par la plaque elle-même.

La calcification n'apparaît que secondairement ; la première lésion en date porte sur les fibres élastiques et musculaires, mais ici les auteurs divergent. Alors que Pic et Bonnamour (5), Josué, s'appuyant sur les constatations antécédentes, de Lancereaux, de Jores, de Dmitrijeff (6) soutiennent l'altération primitive de la

(1) ZIEGLER, Ueber die Wirkung intravenöser Adrenalininjektionen auf des Gefaessystem und ihre Beziehung zur Arteriosclerose, *Beitrage zur path. Anat. und zur allg. Path.*, 1905, p. 229-254.

(2) JOSUÉ, Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel, *Journ. de Phys. et path. gén.*, n° 4, 1905 ; Les lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome, *Soc. Biol.*, 10 décembre 1904 ; Athérome artériel et artério-sclérose, *Pr. Méd.*, n° 36, 1904 ; Pathogénie de l'athérome artériel, *Congr. franç. de méd.*, 7^e session, 1904, *Trib. méd.*, 5 novembre 1904.

(3) BOVERI, *Contributo allo studio degli atheromi aortici sperimentale*, Milan, Valori, éditeur, 1906.

(4) ORŁOWSKY, Artificial atheromasis of the Aorta in rabbits produced by the injection of adrenalin, digalen, strophantus, adonidin, *Rousski Vrach*, p. 1443, 1905.

(5) PIC et BONNAMOUR, Contribution à l'étude du déterminisme de l'athérome aortique expérimental, *Soc. Biol.*, 4 février 1905 ; *Lyon Médical*, p. 418, 1905 ; *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 7 février 1905.

(6) DMITRIJEFF, L'altération du tissu élastique dans les parois artérielles au cours de l'artério-sclérose, *Beitrage zur path. Anat. und zur allg. Path.*, p. 207, 1897.

fibre élastique qui se fragmente, pour Pearce et Stauton (1), la cellule musculaire est d'abord touchée et prend un aspect granuleux. C'est également l'opinion de Bennecke, d'Adler et Hensel : suivant ces derniers, les cellules musculaires se nécroseraient d'abord et feraient place à des dépôts calcaires. Le rôle des fibres élastiques serait exclusivement passif. Quoi qu'il en soit, les fibres élastiques s'allongent, perdent leur ondulation et se fragmentent, laissant entre elles des espaces. Les cellules musculaires, dégénérées, ont leur protoplasma gonflé, sans affinité pour les matières colorantes ; leur noyau s'allonge, se tuméfie et prend l'aspect de noyau de cellule cartilagineuse (plaque cartilaginiforme). Enfin la calcification se fait. Après décalcification, la tunique moyenne se montre constituée sur une zone plus ou moins grande par une masse prenant en bloc la matière colorante sans noyaux apparents.

L'athérome serait en définitive pour Josué (2) un véritable processus de défense. D'abord la simple hyperplasie des tissus élastique et musculaire assureraient l'intégrité anatomique et fonctionnelle de l'artère. Plus tard, par suite des conditions défavorables où est placé le vaisseau sans cesse tirailé, distendu par le choc de l'ondée sanguine, le tissu hyperplasié dégénérerait, mais la paroi ainsi affaiblie se consoliderait par l'infiltration calcaire.

Il nous reste à dire quelques mots des lésions de la tunique adventice et des *vasa vasorum*. Sauf Orłowsky qui a rapporté des cas d'infiltration d'éléments lymphoïdes, les auteurs sont d'accord pour soutenir l'intégrité de la tunique externe. De même contrairement à Hippolyte Martin (3), Lewascheff (4), Orłowsky, les *vasa vasorum* ne seraient nullement altérés.

(1) PEARCE et STAUTON, Artério-sclérose expérimentale, *Pr. Méd.*, 21 juin 1905.

(2) JOSUÉ, Pathogénie de l'artério-sclérose, *Soc. Biol.*, séance du 19 octobre 1907.

(3) HIPP. MARTIN, Pathogénie des lésions athéromateuses, *Rev. Méd.*, n° 1, 1881.

(4) LEWASCHEFF, *Archives slaves de biologie*, 1885.

Tel est le tableau des modifications anatomo-pathologiques apportées à la structure de l'aorte par divers toxiques et en particulier le tabac, si l'on en croit certains auteurs. Mais une objection des plus importantes s'est aussitôt posée. Y a-t-il identité absolue entre l'athérome humain et l'athérome expérimental? En général pour Gilbert et Lion (1), la question ne se pose même pas; Josué, Gouget, Boveri, Pearce et Stauton sont du même avis, mais font néanmoins remarqué que la bouillie athéromateuse ne se rencontre jamais chez le lapin. Ce caractère négatif n'étant pas indispensable d'après les données anatomo-pathologiques contemporaines, ne saurait arrêter l'observation dans ses conclusions; toutes les autres lésions caractéristiques de l'aortite se retrouvent: calcification, dégénérescence hyaline, destruction des fibres élastiques et musculaires. La différence de siège de la plaque calcaire chez l'homme et chez l'animal (partie profonde de la tunique interne chez l'homme; tunique moyenne chez le lapin) s'expliquerait pour Josué par une division quelque peu artificielle de la paroi vasculaire, « la limitante interne pouvant en réalité être rattachée autant à la tunique interne qu'à la tunique moyenne ».

Se basant au contraire sur cette différence qu'ils estiment capitale, beaucoup d'autres auteurs, Marchand, Schedemandel, Hedinger (2), Lissauer (3), Sturli, Klotz (4), Orłowski, Loeper (5), Ball considèrent la lésion expérimentale comme une affection bien spéciale distincte de l'athérome humain. Ils la rattachent à l'artério-nécrose, maladie décrite par Monckeberg et Marchand où

(1) GILBERT et LION, Note sur l'athérome artériel expérimental, *Archives de Méd. exp.*, 1904.

(2) HEDINGER, Ueber experimentelle durch Adrenalin und Hamostasin erzeugte Arterienerkrankungen bei Kaninchen, *Corresp. für Schweizer Aertze*, n° 20, 1905.

(3) LISSAUER, Experimentelle Arterienerkrankungen beim Kaninchen, *Berl. klin. Wochens.*, n° 22, 1905.

(4) KLOTZ, Experimental production of arterio-sclerosis, *Brit. med. Journ.*, London, p. 1767, 1906.

(5) LOEPER, Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome et de l'artério-sclérose, *Pr. Méd.*, n° 30, 1906; Le processus histologique de l'athérome et de l'artério-sclérose, *Pr. Méd.*, n° 29, 1906.

existe une calcification de la tunique moyenne, affection rencontrée quelquefois chez l'homme.

Une autre question se pose : y a-t-il identité chez l'animal entre l'athérome spontané qu'il peut présenter et l'athérome que divers toxiques créent chez lui de toutes pièces ? La majorité des auteurs est d'accord pour répondre affirmativement. Tout récemment Ball étudiant comparativement l'athérome aortique chez l'homme et chez les animaux, est arrivé aux conclusions suivantes : au point de vue histologique, l'athérome du cheval est celui qui rappelle le mieux celui de l'homme ; l'hyperplasie fibreuse très marquée de la tunique interne, l'apparence de foyers athéromateux, leur localisation dans la couche profonde de cette tunique, les lésions de sclérose des tuniques moyenne et externe, les altérations des *vasa vasorum* permettent de rapprocher les deux lésions. Au contraire, l'athérome spontané de la vache différerait de l'athérome de l'homme, de l'athérome du cheval et se rapprocherait de l'athérome expérimental par l'atteinte légère de la tunique interne, le siège toujours le même de l'athérome dans la tunique moyenne, l'absence de lésions dans la tunique externe et les *vasa vasorum*.

Dans ces derniers temps, Lucien et Parisot (1) ont fait remarquer qu'on ne pouvait, à juste titre, tirer des conclusions des altérations aortiques observées chez des animaux très différents ; aussi ont-ils cherché à établir quels rapports exacts existaient entre l'athérome spontané et expérimental d'une même espèce, ici le lapin seul ou comparativement au lièvre, ces deux animaux offrant une structure identique de l'aorte. Leurs conclusions sont absolument précises : il n'y a aucune différence, suivant eux, entre les lésions spontanées et provoquées ; macroscopiquement la ressemblance est à peu près parfaite ; microscopiquement, les altérations sont de même nature. « Dans la grande majorité des cas, les lésions athéromateuses, disent ils, débutent au niveau de la partie moyenne de la mésentère et cela aussi bien pour ce

(1) LUCIEN et PARISOT, Note sur les rapports entre les lésions de l'athérome expérimental et spontané, *Réunion biol. de Nancy*, séance du 18 février 1908 ; Les lésions de l'athérome expérimental et spontané chez le lapin, *Réunion biol. de Nancy*, séance du 11 mai 1908.

qui est de l'athérome expérimental que de l'athérome spontané. Mais cette règle n'a rien d'absolu et la lésion initiale peut se rapprocher plus ou moins des zones superficielles ou profondes de l'aorte. Notons que c'est surtout au cours de l'athérome spontané que l'on voit les lésions débiter au voisinage de la lumière du vaisseau. En définitive, les lésions tant macroscopiques que microscopiques déterminées par l'athérome expérimental sont absolument superposables à celles de l'athérome spontané ; avec cette restriction toutefois que leur évolution est beaucoup plus rapide dans le cas de l'athérome expérimental où la calcification est beaucoup plus précoce. »

RECHERCHES PERSONNELLES

Au cours de nos diverses expériences sur le tabagisme, nous avons été à même de vérifier l'aorte de nombreux lapins et incidemment nous avons pratiqué l'examen soigneux de tout animal mort spontanément ; nous avons pu ainsi tirer de ces recherches plusieurs enseignements ; notre statistique porte sur 48 lapins et leur étude a été divisée ainsi :

1^{er} groupe : lapins morts spontanément, non soumis à l'intoxication tabagique, ou dont l'intoxication a été jugée manifestement insuffisante pour avoir donné lieu à des lésions athéromateuses (en pratique 20 injections d'un centimètre cube). Nous ne pouvons souscrire en effet à l'opinion de plusieurs auteurs qui ont signalé la rapidité avec laquelle se constituait l'athérome ; son apparition quelques jours après l'injection de la substance toxique nous a paru invraisemblable. Suivant nous, il s'agit en pareil cas d'athérome spontané de l'animal.

Dans un 2^e groupe, nous avons rangé les lapins soumis à l'intoxication tabagique longtemps prolongée et dont l'aorte a été reconnue saine.

Enfin le 3^e groupe comprend les lapins soumis à l'empoisonnement tabagique et chez lesquels l'aorte fut trouvée athéromateuse.

Voici le détail de ces recherches :

Premier Groupe.*Recherche de l'athérome spontané chez le lapin.*

Lapin 1, macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 6 injections d'un centimètre cube sous-cutanées ; aorte trouvée saine à l'autopsie.

Lapin 2, macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 10 injections intra-veineuses d'un demi-centimètre cube en 10 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 3, dissolution aqueuse de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) ; 10 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 10 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 4, dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0, 13 injections intra-veineuses d'un demi-centimètre cube en 13 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 5, macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 11 injections intra-veineuses d'un demi-centimètre cube en 11 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 9 (1.510 gr.), solution de nicotine Poulenc à 1 0/0 ; 3 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 20 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 11 (1.475 gr.), macération de tabac désintoxiqué par le procédé du Dr Parant, genre Havane à 10 0/0 ; 5 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 5 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 15 (1.835 gr.), macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 2 centimètres cubes intra-veineux amènent la mort ; aorte saine.

Lapin 18 (1.185 gr.), mort spontanée ; aorte saine.

Lapin 19 (1.290 gr.), mort spontanée ; aorte saine.

Lapin 20, macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Havane à 20 0/0 ; 8 centimètres cubes dans la veine marginale de l'oreille, mort en 8 jours ; aorte saine.

Lapin 21, macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 5 centimètres cubes intra-veineux, mort en 10 jours ; aorte saine.

Lapin 22 (695 gr.), mort spontanée ; aorte saine.

Lapin 23 (720 gr.), mort spontanée ; aorte saine.

Lapin 25, macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 2 injections intra-veineuses d'un centimètre cube en 2 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 26 (1.235 gr.), deux gavages de 10 centimètres cubes de la disso-

lution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 en deux jours, mort ; aorte saine.

Lapin 28 (1.720 gr.), macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Havane à 10 0/0 ; 4 injections intra-veineuses et 3 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 12 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 29 (945 gr.), macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Havane à 10 0/0 ; une injection intra-veineuse et 15 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 23 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 30 n'a jamais été utilisé comme sujet d'expérimentation : il est mort à la suite de suppurations multiples.

L'autopsie fait découvrir la présence au niveau de la portion thoracique de l'aorte d'une formation anévrysmatique longue d'un centimètre environ et profonde de deux millimètres ; le reste du vaisseau est sain.

Lapin 33 (1.760 gr.), macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 6 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 8 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 35 (2.095 gr.), macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 4 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 5 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 36 (2.330 gr.), macération de tabac caporal doux dénicotinisé ; à 20 0/0 ; mort après injection intra-veineuse massive de 4 centimètres cubes ; aorte saine.

Lapin 39 (1.760 gr.), macération de tabac caporal doux dénicotinisé ; injection intra-veineuse massive de 3 centimètres cubes amenant la mort de l'animal en 4 jours ; aorte saine.

Lapin 40 (1.695 gr.), macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) ; injection intra-veineuse massive de 6 centimètres cubes de la macération amenant la mort ; aorte saine.

Lapin 41 (2.250 gr.), macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Havane à 20 0/0 ; injection intra-veineuse massive de 5 centimètres cubes amenant la mort en une demi-minute. Aorte saine.

Lapin 45 (1.950 gr.), macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Havane à 20 0/0 ; injection intra-veineuse massive de 4 centimètres cubes, mort ; aorte saine.

Lapin 46 (1.700 gr.), dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 6 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 8 jours, mort, aorte saine.

Lapin 47 (1.815 gr.), dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal

ordinaire ; 7 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 9 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 54 (1.690 gr.), injection intra-cérébrale de macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0, mort ; aorte saine.

Lapin 55 (1.735 gr.), injection intra-cérébrale de dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0, mort en 7 jours ; aorte saine.

2^e Groupe.

*Lapin soumis à l'intoxication tabagique chronique et dont l'aorte
a été reconnue saine.*

Lapin 6 (1.765 gr.), macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 80 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 90 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 7 (1.235 gr.), dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Egypte (2^e variété) à 10 0/0 ; 50 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 71 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 8 (1.080 gr.), dissolution aqueuse de fumée de tabac importé de Russie à 10 0/0 ; 61 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 71 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 10 (1.420 gr.), macération de tabac caporal doux dénicotinisé à 20 0/0 ; 36 injections intra-veineuses d'un demi-centimètre cube en 78 jours, aorte saine.

Lapin 12 (2.400 gr.), dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 34 injections intra-veineuses et 32 injections sous-cutanées d'un centimètre cube, soit 66 injections en 104 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 13 (1.690 gr.), dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) à 20 0 0 ; 76 injections intra veineuses d'un demi-centimètre cube et 33 injections sous cutanées d'un centimètre cube, soit 109 injections en 147 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 14 (1.735 gr.), macération de tabac importé d'Egypte (1^{re} variété) à 20 0/0 ; 24 injections intra - veineuses d'un demi-centimètre cube et 82 injections sous-cutanées d'un centimètre cube, soit 106 injections en 151 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 16 (1290 gr.), dissolution aqueuse de fumée de tabac d'Orient français à 10 0/0 ; 98 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 135 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 17 (1.620 gr.), macération de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété), à 20 0/0 ; 117 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 153 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 24 (2.315 gr.), dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal doux dénicotinisé à 10 0/0 ; 35 injections intra-veineuses et 43 injections sous-cutanées, soit 72 injections en 120 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 27 (2.875 gr.), macération de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; une injection intra-veineuse et 37 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 74 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 32 (1.000 gr.), macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 7 injections intra-veineuses et 24 injections sous-cutanées soit 31 injections en 37 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 34 (1.765 gr.), 110 centimètres cubes de la dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal doux dénicotinisé à 20 0/0 ; par gavages de 10 centimètres cubes, mort ; aorte saine.

Lapin 37 (1.735 gr.), 150 centimètres cubes de la dissolution aqueuse de fumée de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Havane à 20 0/0 par gavages de 10 centimètres cubes en 17 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 38 (1.875 gr.), macération de tabac Maryland à 20 0/0 ; 10 injections intra-veineuses d'un demi-centimètre cube et 52 injections sous-cutanées d'un centimètre cube, soit 62 injections en 112 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 42 (2.035 gr.), 160 centimètres cubes de la macération de tabac caporal doux dénicotinisé à 10 0/0 par gavages de 10 centimètres cubes en 21 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 48 (1.235 gr.), 110 heures de séjour dans une atmosphère enfumée, mort ; aorte saine.

Lapin 49 (1.665 gr.), macération de tabac importé d'Égypte (2^e variété), à 20 0/0 ; 38 injections intra-veineuses et 41 injections sous-cutanées, soit 79 injections en 174 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 50, dissolution aqueuse de fumée de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété), à 20 0/0 ; 161 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 223 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 58, dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal doux dénicotinisé à 10 0/0 ; 187 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 275 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 59, dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à

20 0/0 ; 45 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 61 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 65, dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 56 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 75 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 61, 390 centimètres cubes de la macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Havane à 10 0/0 par gavages de 10 centimètres cubes en 102 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 62, macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 76 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 102 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 63, macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Orient à 20 0/0 ; 4 injections intra-veineuses et 90 injections sous cutanées d'un centimètre cube, soit 94 injections en 109 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 64, macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Orient à 20 0/0 ; 90 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 118 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 66, 930 centimètres cubes de dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 par gavages de 10 centimètres cubes en 130 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 67, dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 203 injections sous-cutanées en 286 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 68, macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 92 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 120 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 69, dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 43 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 70 jours, mort ; aorte saine.

Lapin 71, dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; 231 injections sous-cutanées d'un centimètre cube en 322 jours, mort ; aorte saine.

3^e Groupe.

Lapins ayant présenté de l'athérome aortique à la suite de l'intoxication tabagique.

Lapin 57, macération de tabac désintoxiqué (procédé Parant) genre Havane à 20 0/0 ; 36 injections intra-veineuses et 73 injections sous-cutanées d'un centimètre cube, soit 109 injections en 153 jours.

A l'autopsie, l'aorte, à une distance de 8 centimètres de son émergence

du cœur, présente deux petites plaques athéromateuses elliptiques, gaufrées, de dimensions égales à celles d'un grain de chènevis.

Lapin 65, 930 centimètres cubes de macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 par gavages de 10 centimètres cubes en 131 jours.

A l'autopsie, on remarque l'existence sur l'aorte de plaques multiples d'athérome ; elles sont en général petites, tantôt elliptiques, tantôt irrégulières, surélevées, gaufrées, et s'étendent sur toute la longueur de la crosse et de la portion thoracique.

Lapin 70, dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 ; 47 injections sous-cutanées d'un demi-centimètre cube en 75 jours.

A l'autopsie, on constate l'existence de petites plaques athéromateuses d'aspect gaufré, étendues sur toute la longueur de l'aorte, mais prédominant plus particulièrement au niveau de la crosse et de la portion abdominale.

Soit en résumé :

Dans le 1^{er} groupe, 31 lapins dont 1 cas d'athérome spontané.

Dans le 2^e groupe, 31 lapins.

Dans le 3^e groupe, 3 cas d'athérome vraisemblablement d'origine tabagique.

Soit sur 34 animaux, 3 cas seulement d'athérome dus à l'empoisonnement par le tabac, et dans cette statistique encore avons-nous fait rentrer les animaux soumis à l'intoxication par des produits dits dénicotinisés qui seraient, d'après certains auteurs, sans grande action sur l'aorte.

Cette proportion aussi faible étonne, car à part Josué qui sur 5 lapins ne put déterminer par la nicotine la production d'aucune lésion vasculaire, tous les autres expérimentateurs rapportent des résultats positifs :

Boveri sur 16 lapins produit l'athérome 10 fois ;

Baylac et Amouroux sur 8 lapins produisent l'athérome 5 fois ;

Gouget sur 8 lapins produit l'athérome une fois ;

Gebrowsky sur 9 lapins produit l'athérome 7 fois ;

Ball sur 12 lapins produit l'athérome 3 fois.

Il nous reste à expliquer la raison de ces divergences. Faut-il la trouver dans la nature des produits employés ? Evidemment non ; nous avons utilisé les macérations comme dans la techni-

que de Baylac et Amouroux (1) et les dissolutions aqueuses de fumée de tabac. Or cette dernière méthode, préconisée également par Gebrowsky (2), se rapproche, comme nous l'avons vu au début de ce mémoire des conditions de l'intoxication humaine et partant doit être préférée. Nous ne dirons rien des espèces de tabacs en usage : leur variété fait rejeter l'hypothèse d'une erreur de ce côté.

Doit-on incriminer la voie d'administration du toxique ? Mais comme les autres auteurs, nous avons pratiqué les injections par voie sous-cutanée, veineuse ou œsophagienne. De même l'objection de la faiblesse ou de l'ancienneté de nos préparations, tombe par cette constatation que nos macérations étaient à un taux supérieur à celles de Baylac et Amouroux et par ce fait que les produits étaient toujours obtenus en petites quantités à la fois et par suite utilisés étant frais.

Notre technique étant, croyons-nous, à l'abri de toute critique, force nous a été d'admettre que l'athérome vraiment tabagique est une lésion assez rare ; nous pensons par contre que l'athérome spontané du lapin est relativement fréquent ; sans nier la valeur athéromigène du tabac, nous sommes persuadés qu'il contribue à la formation des lésions aortiques, mais que seul, il ne saurait les faire apparaître chez l'animal.

La question de l'athérome spontané du lapin est elle même très controversée et l'on ne s'étonne pas qu'après les données de Von Rzentkowski (3), Kaiserling (4), constatant aussi l'athérome spontané du lapin, ait posé la question du pourcentage de la lésion aortique chez cet animal. Thévenot (5), sur 18 lapins ayant servi à diverses expériences, a relevé une fois l'existence de petites plaques athéromateuses. Kalamkarow (6), sur 30 lapins, a

(1) BAYLAC et AMOUROUX, *loc. cit.*

(2) GEBROWSKY, *loc. cit.*

(3) VON RZENTKOWSKI, Atheromatosis aortæ bei Kaninchen nach intraveinösen Adrenalinjectionen, *Berl. klin. Wochens.*, 1^{er} août 1904.

(4) KAISERLING, Beitrag zur Wirkung intraveinöser suprarenalinjectionen auf die Kaninchenaorta, *Berl. klin. Wochens.*, 1907, n° 2.

(5) THÉVENOT, *loc. cit.*

(6) KALAMKAROW, L'athérome expérimental de l'aorte et l'influence

rencontré 3 fois de l'athérome ; dans l'une de ses observations, l'aorte thoracique présentait une plaque calcaire ne mesurant pas moins d'un centimètre et demi sur deux millimètres de large. Giovanni Quadri (1), sur des lapins de 1 400 à 1.500 grammes âgés de 4 à 6 mois, soustraits à toute intoxication, a relevé deux fois l'existence de plaques d'athérome ; l'une d'elles, située dans la portion thoracique de l'aorte, avait un centimètre de long et près de 4 millimètres de large.

Johnston (2) a trouvé trois fois de l'athérome sur une série de lapins supposés normaux. En revanche Hedinger (3), Loeb (4) n'ont jamais constaté d'athérome chez 280 sujets sacrifiés. Par contre Miles (5), au cours d'expériences sur l'athérome adrénalique, a vu des lésions artérielles chez un grand nombre de lapins témoins provenant de la même origine et soumis aux mêmes conditions que les animaux traités ; la proportion qu'il indique est énorme : sur 49 lapins témoins, 17 avaient des lésions très nettes d'athérome (soit un pourcentage de 34 0 0). Bennecke (6), après examen de 400 lapins, a rencontré chez eux 12 fois l'athérome spontané, soit une proportion de 3 0 0. M. Sicard (7), sur 200 lapins, n'a jamais vu chez eux d'athérome. Tout récemment, Lucien et Parisot (8) sur 200 lapins ont relevé 10 fois (soit 5 0/0)

qu'exercent sur ce processus les préparations iodées, *Rousski Vrach*, 17 mars 1907, anal. in *Sem. Méd.*, 1907, p. 261 ; cité par GOUGET, *L'artériosclérose et son traitement* (Actualités médicales).

(1) GIOVANNI QUADRI, Altérations athéromateuses de l'aorte de lapins en l'absence de toute injection de substances toxiques, *Journ. des Pratic.*, n° 33, p. 519, 17 août 1907.

(2) Cité par MILES.

(3-4) Cités par GOUGET, Sur l'athérome aortique expérimental, *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 1005, 1908.

(5) MILES, Athérome spontané chez le lapin, *Journ. of Amer. Med. Associat.*, 5 octobre 1907.

(6) BENNECKE, Etude sur les affections valvulaires d'origine toxique, *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie*, CXIC, 208-242, 1908.

(7) Discussion à la *Soc. Méd. Hôp. Paris*, Séance du 19 juin 1908 à propos de la communication de GUILLAIN et GY, Sur l'athérome tabagique expérimental.

(8) LUCIEN et PARISOT, L'athérome spontané chez le lapin ; sa fréquence et ses caractères généraux, *Réunion Biol. de Nancy*, séance du 11 mai 1908, in *C. R. Soc. Biol.*, 1908, LXIV, p. 917.

des lésions aortiques plus ou moins intenses : dans 7 cas « l'athérome était très discret sous la forme de petits points (quatre ou cinq au plus) blanchâtres légèrement surélevés, de la grosseur d'une tête d'épingle environ, siégeant au niveau de la crosse de l'aorte au-dessus des sigmoïdes ; le reste du vaisseau était intact. Dans 3 cas seulement, les lésions étaient très accentuées, généralisées à la presque totalité de l'aorte, elles se présentaient sous la forme de placards surélevés et indurés avec un certain degré de calcification ; en certains points, on retrouvait de véritables formations anévrysmatiques ».

Que conclure de ces statistiques contradictoires, sinon qu'il est difficile d'affirmer d'une manière absolue l'existence d'un athérome créé artificiellement par le tabac. Personnellement nous n'avons constaté dans une statistique portant sur 31 lapins qu'un seul cas d'athérome spontané, mais en faveur de l'opinion que nous avançons militent certains faits.

Depuis longtemps déjà, plusieurs auteurs ont insisté sur la nécessité de se placer dans certaines conditions d'expérience suivant lesquelles l'athérome se rencontrerait aisément : le poids de l'animal a une importance capitale pour quelques-uns ; Pic et Bonnamour (1), Feuillé (2) expliquent quelques succès par le faible poids de leurs lapins. Kalamkarow, à la suite de ses recherches, conclut que le poids a une influence favorisante sur le développement de l'athérome et Josué conseille de prendre de préférence des lapins de 2.000 grammes.

De plus, certaines races d'animaux seraient plus sensibles au toxique que d'autres : tel le lapin français par rapport au lapin allemand (Kulbs). Ce dernier point n'est pas admis par tous ; c'est ainsi que Gouget (3), s'appuyant sur les expériences de Gebrowsky met en doute cette susceptibilité plus grande de certaines races d'animaux.

(1) PIC et BONNAMOUR, *loc. cit.*

(2) Cité par THÉVENOT, th. Lyon, 1907.

(3) In discussion à la *Soc. Méd. Hôp. Paris*, à propos de la communication GUILLAIN et GY, Sur l'athérome aortique expérimental, *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1908, p. 1003, 1908.

Enfin l'âge est un grand facteur de succès dans les recherches tendant à faire apparaître des lésions aortiques. Kalamkarow en a donné la démonstration en intoxiquant avec de l'adrénaline deux séries de lapins, les uns très jeunes, les autres très vieux.

La nourriture elle-même jouerait un gros rôle comme l'ont bien établi Loeper et Boveri (1) : les animaux dont l'alimentation est riche en sels calcaires présentent aisément de l'athérome et si l'on vient à surcalcifier plusieurs d'entre eux, les altérations aortiques s'accroissent. Ainsi s'explique que le lapin nourri de choux, de salades, de son, offrira des lésions beaucoup plus accusées que celui alimenté uniquement de pommes de terre ou de carottes.

Nous souscrivons volontiers à toutes ces conditions d'expérimentation, mais il semble néanmoins qu'on ne doive pas les exagérer ; l'expérience idéale consisterait à créer sur une aorte saine, par administration de tabac, des plaques d'athérome. Nous ne pouvons pas dans la réalité rencontrer ce terrain neuf sur lequel l'expérience pratiquée aurait une valeur absolue, mais nous devons, autant qu'il nous est possible, nous rapprocher de ces conditions et le meilleur moyen paraît être de pratiquer ces recherches sur un animal jeune. Chez le lapin comme chez l'homme, les infections, les intoxications autogènes se multiplient avec l'âge et, sans effet sur un organisme résistant, elles déterminent à la longue une série d'altérations dont il faut tenir compte. On ne saurait déduire d'un animal athéromateux âgé, soumis à l'intoxication tabagique, que le tabac est seul en cause dans la production de l'aortite. Nous pensons au contraire qu'il faut tenir grand compte de l'âge comme étant un puissant facteur prédisposant et qu'il y a lieu de préférence d'intervenir sur des lapins jeunes où les agents athéromigènes, dont le nombre est démontré aujourd'hui si grand, auront eu moins de temps pour exercer leur action. Ainsi s'expliquent suivant nous les résultats de nos recherches : elles furent entreprises chez des animaux relativement jeunes, du poids moyen de 1 200 à 2.600 gr. et dès lors il n'est

(1) LOEPER et BOVERI, La chaux et les artères, *Pr. Méd.*, 26 juin 1907, p. 401.

pas étonnant que l'athérome tabagique *vrai*, pur, se soit rarement rencontré.

Après avoir été exposé successivement comme résultant d'une inflammation primitive de l'aorte (Virchow, Lancereaux), d'un processus de nécrobiose (Laennec, Cornil et Ranvier), d'un état dystrophique secondaire à l'endartérite proliférative des vasa vasorum (H. Murin Roux et récemment Erb junior, Lissauer, Ziegler, Orłowsky), l'athérome aortique est reconnu aujourd'hui comme produit par l'action locale d'infections et de toxiques divers ou déterminé par l'hypertension.

La dernière théorie purement mécanique, ébauchée par Senhousés, Kirkes, établie par Traube, a été mise en lumière surtout par MM. Vaquez et Huchard. Les expériences de Josué sur l'adrénaline, cause d'athérome expérimental et corps chimique dont on sait le pouvoir hypertenseur, semblèrent démontrer la justesse de cette opinion. Dans la suite, l'apparition de lésions aortiques après injections de substances variées ayant un rôle hypertensif et vaso-constricteur ne firent que confirmer l'hypothèse de Huchard et Vaquez.

Se basant sur la constatation de la valeur athéromigène toute spéciale de l'adrénaline et sur certains faits cliniques qui montraient la coexistence de l'hypertension et de lésions témoignant une suractivité des capsules surrénales (Gouget, Letulle, Vaquez, Vidal et Boidin, Aubertin et Ambard), certains auteurs n'hésitèrent pas à penser que l'origine de l'athérome était une irritation surrénale, celle-ci revenant d'infections d'intoxications variables. Sous l'influence de ces causes, les capsules surrénales entreraient en activité plus grande d'où hyperépénéphrie, sécrétion exagérée d'adrénaline, d'où enfin hypertension et secondairement la production d'athérome. Nous ne pouvons ici même entrer dans les détails touchant cette théorie, nous réservant d'y revenir dans un chapitre spécial (1).

Plusieurs cliniciens considèrent l'athérome comme étant une

(1) Cf. Les capsules surrénales dans l'intoxication tabagique chronique expérimentale.

lésion secondaire à l'action locale de poisons multiples. On a pu en effet reproduire chez l'animal l'aortite par injection d'ergotinine (Loeper et Boveri) (1), d'acide oxalique, d'acide lactique, de piment, de macération de champignons vénéreux, de viande de faisan putréfié (Loeper) (2), de chlorure de baryum, d'hydrastinine (Bennecke). Cette action locale d'agents toxiques est admise par Lœper, Sturli, Hedinger, Klotz, etc..., et paraît démontrée par les recherches de Braun : c'est ainsi que l'injection simultanée au lapin d'adrénaline et de nitrite d'amyle ou de nitro glycérine, dont on sait le grand pouvoir hypotenseur, a fait apparaître quand même des plaques calcaires typiques. Ajoutons cependant que tout récemment Miller (3), répétant ces expériences, est arrivé à des conclusions totalement différentes.

Il nous semble que ces deux théories sont quelque peu exclusives ; il faut, croyons-nous, admettre dans la genèse de l'athérome expérimental deux facteurs : l'influence locale du poison organique ou minéral qui paraît évidente, et d'autre part l'hypertension véritable, cause prédisposante des lésions aortiques. Cette hypertension existe et ce fait connu déjà depuis longtemps a été de nouveau mis récemment en lumière au cours de plusieurs expériences de Favarger (4), de Grassmann (5), de Fleig et de Visme (6). Ces derniers l'ont constatée à la suite d'inhalations de fumée de tabac ou d'injections de dissolutions de fumée dans différents milieux par voie veineuse ou sous-cutanée : l'injection par voie veineuse amène chez le chien d'abord une brusque et

(1) LOEPER ET BOVERI, *loc. cit.*

(2) LOEPER, Poisons alimentaires et athérome, *Archives de maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1908, p. 45-54.

(3) MILLER, *loc. cit.*

(4) FAVARGER, La question de l'intoxication chronique par le tabac, *Wien. mediz. Wochens.*, n° 24, 24 mai 1906.

(5) GRASSMANN, Influence de la nicotine sur l'appareil circulatoire, *Munch. mediz. Wochens.*, 14 mai 1907.

(6) FLEIG ET DE VISME, Étude expérimentale de l'intoxication par la fumée de tabac ; action sur la pression sanguine, *C. R. Soc. Biol.*, 9 novembre 1907 ; Action de la fumée de tabac sur les phénomènes respiratoires et vaso-moteurs. Injections d'extraits liquides de fumée et insufflations de fumée en nature, *C. R. Soc. Biol.*, n° 36, 13 décembre 1907.

forte baisse initiale de la pression avec grand ralentissement du cœur suivie d'une hausse parfois extraordinairement élevée accompagnée d'accélération cardiaque. L'injection sous-cutanée des divers extraits produit des effets semblables à ceux de l'injection intra-veineuse, mais beaucoup moins intenses, moins rapides, plus progressifs.

Velich (1), dans un travail sur l'influence comparée de la coïne, de la nicotine, de la pipéridine, de l'extrait de glande surrénale sur le système vasculaire, insiste de même beaucoup sur la vaso-constriction déterminée par la nicotine, et consécutivement l'hypertension artérielle. Suivant cet auteur, la nicotine agit non directement sur le système circulatoire, mais indirectement par l'intermédiaire du bulbe en intéressant certains centres qui règlent la pression artérielle. Ces conclusions sont conformes à celles que nous avons exposées nous-mêmes lors de l'intoxication tabagique aiguë expérimentale.

L'hypertension d'origine tabagique trouve sa confirmation dans l'hypertrophie cardiaque que présentaient beaucoup de nos lapins (2).

Le cœur du lapin 6 (1.310 gr.) pesait 9 grammes avec l'aorte ;

—	70 (2.720 gr.)	—	10 gr. 25	—
—	67 (3.400 gr.)	—	11 »	—
—	12 (2.270 gr.)	—	13 »	—

Le cœur seul débarrassé de ses caillots, 40 grammes.

Le cœur du lapin 40 (2.100 gr.) pesait 10 gr. 25 avec l'aorte

—	38 (1.560 gr.)	—	11 » 25	—
—	48 (1.500 gr.)	—	11 » 75	—
—	65 (2.465 gr.)	—	9 » »	—

En revanche il est vrai :

Le cœur du lapin 14 (1.515 gr.) pesait 6 grammes avec l'aorte.

—	13 (1.870 gr.)	—	7 »	—
—	16 (2.180 gr.)	—	8 gr. 10	—

(1) VELICH, Contribution à l'étude de l'action de la nicotine, de la coïne, de la pipéridine et de l'extrait de glandes surrénales sur le système vasculaire, *Mediz. Blatt.*, 16 juin 1906.

(2) Dans ce tableau, le chiffre qui suit le numéro d'ordre du lapin indique le poids de l'animal le jour de sa mort ; lorsque l'aorte est comprise dans le poids du cœur, elle a été enlevée jusqu'à sa bifurcation, sinon elle a été coupée à ras.

Cette hypertrophie cardiaque au cours de l'intoxication tabagique expérimentale avait été au reste déjà signalée par Adler et Hensel.

Ajoutons que l'examen histologique du myocarde de nos lapins ne nous a montré aucune altération. Favarger, par contre, signale chez ses chiens, soumis à l'intoxication d'une huile retirée de la préparation du tabac, de la dégénérescence du myocarde ; mais le fait n'a pas grande valeur en réalité car d'après le compte rendu des expériences de cet auteur, ces animaux étaient atteints d'une infection chronique à la fin de leur vie. Gebrowsky, chez des lapins exposés à la fumée de tabac pendant un certain temps, a trouvé des lésions des ganglions du cœur (production de vacuoles, chromatolyse des cellules ganglionnaires).

Nous pensons donc en résumé que, lors de tabagisme expérimental pur, l'athérome aortique, rare suivant nous, se produit sous l'influence de deux facteurs : d'une part l'hypertension, d'autre part l'action directe sur la paroi vasculaire de l'agent toxique.

§ 8. — Le sang dans l'intoxication tabagique expérimentale.

Il nous reste à dire quelques mots des modifications que présente le sang des animaux intoxiqués par le tabac. Vas (1), dans un travail très documenté, montre que chez ses lapins on observait parallèlement à l'amaigrissement une sensible diminution des globules rouges. Ceux-ci de 5.800.000 passaient successivement à 3.100.000, à 2.600.000, enfin à 2.400.000. Un abaissement proportionnel de l'hémoglobine s'en suivait : le taux en tombait de 90 0/0 à 85 0/0, 40 0/0 et 35 0/0. Par contre, le nombre des globules s'élevait et finalement le rapport des hématies aux leucocytes était de

$$\frac{542 \text{ G. R.}}{1 \text{ G. B.}}, \quad \frac{286 \text{ G. R.}}{1 \text{ G. B.}}, \quad \frac{225 \text{ G. R.}}{1 \text{ G. B.}}$$

(1) Vas, De l'intoxication chronique par la nicotine et l'alcool, *Archiv f. experim. Path. et Pharm.*, XXXIII, 2 et 3, p. 141.

Petit (1) et tout récemment Clark (2) signalent de même la diminution des globules rouges dans l'intoxication tabagique humaine. Par contre Vélich (3), sur des chiens intoxiqués par la nicotine, ne trouva chez eux aucune modification de la formule hématologique ; ses expériences furent poursuivies de février à mai 1903. En mars, le nombre des globules rouges oscillait entre 6.500.000 et 4.800.000 et celui des globules blancs entre 8.200 et 17.000 ; en avril, entre 2.200 et 11.000. Nos recherches confirment celles de Vélich ; nous citerons deux exemples les plus typiques.

Lapin 71, soumis à la dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0, après 200 injections sous-cutanées avait (hématimètre Malassez) :

12 février 1908 :	Globules rouges	4.720.000
	Globules blancs	4.500
5 mars —	Globules rouges.	4.700.000
	Globules blancs	11.000
13 avril —	Globules rouges.	4.300.000
	Globules blancs	11.000

Lapin 67, soumis à la dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 ; après 186 injections sous-cutanées avait :

1 ^{er} décembre 1907 :	Globules rouges.	4.040.000
	Globules blancs.	12.000
12 février 1908 :	Globules rouges.	4.190.000
	Globules blancs.	10.000

Nous avons pratiqué à différentes reprises l'étude de la résistance globulaire chez plusieurs de nos lapins :

Lapin 71 : R.G. totale	$H_1 = 0,58$
	$H_2 = 0,52$
R. G. (procédé Widal)	$H_1 = 0,58$
	$H_2 = 0,48$

Lapin 67 : (Cet animal hémolysait)

R. G. (procédé Widal)	$H_1 = 0,72$
	$H_2 = 0,62$

(1) PETIT, Contribution à l'étude physiologique du tabac et à son action sur l'organisme, *Progrès méd.*, 28 novembre 1903, p. 48.

(2) CLARK, *loc. cit.*

(3) VÉLICH, *loc. cit.*

Lapin 49, soumis à des injections intra-veineuses d'une macération de tabac d'Orient (2^e variété) depuis le 15 juillet 1907, avait le 5 décembre :

$$R. G. totale H_1 = 0,58$$

$$H_2 = 0,50$$

Nous pourrions également rapporter les chiffres fournis par l'étude de la résistance globulaire chez deux autres lapins. Ces animaux ayant été soumis à l'intoxication par les tabacs dits dénicotinisés, leur histoire sera relatée plus loin dans un chapitre spécial. Toutefois l'un d'eux hémolysait.

Pour nous rendre compte exactement du pouvoir hémolysant du tabac, nous avons pratiqué le 2 décembre 1907 la recherche de la résistance globulaire chez un lapin normal (lapin 52) du poids de 2.300 grammes.

$$R. G. totale H_1 = 0,56$$

$$H_2 = 0,52$$

La formule hématologique était	Globules rouges.	4.720.000
	Globules blancs.	6.000

Les hématies granuleuses par le réactif de Pappenheim étaient au nombre de 2,6 0/0.

Ce lapin reçoit alors à 11 heures du matin une injection intra-veineuse d'un centimètre cube d'une macération de tabac caporal ordinaire isotonique au sérum sanguin soit à 11 0/0 : l'animal se couche aussitôt sur le flanc gauche et respire difficilement ; pendant quelques secondes, le corps est secoué de convulsions, mais bientôt tout rentre dans l'ordre.

A deux heures de l'après-midi, soit trois heures après l'intoxication, on procède à l'étude de la résistance globulaire :

$$R. G. totale H_1 = 0,62$$

$$H_2 = 0,52$$

Nous pouvons conclure que le tabac n'a pas, à proprement parler, de propriétés hémolysantes et nous ne pouvons expliquer la fragilité des globules rouges que deux de nos animaux présentaient. Disons pour terminer que nous avons essayé à différentes reprises de faire apparaître dans le sérum de nos lapins une précipiline par adjonction d'une goutte de solution de nicotine à 1 0/0 ; nos tentatives ont toujours été vaines.

§ 9. — Les capsules surrénales dans l'intoxication tabagique chronique expérimentale.

On sait combien vulnérables sont les capsules surrénales et avec quelle facilité elles s'altèrent sous l'influence d'infections ou de poisons variés. Gouget (1), Bernard et Bigart ont insisté sur les lésions de ces organes traduisant l'hyperépiphrie à la suite d'intoxications expérimentales. Cette susceptibilité spéciale de ces glandes s'affirme davantage pour Carnot (2) vis-à-vis de la nicotine. Etant donné d'une part cette sensibilité aux poisons contenus dans le tabac, et d'autre part le rôle attribué par certains auteurs aux capsules surrénales dans la genèse de l'athérome, il était intéressant de les examiner chez nos animaux.

Ces recherches ont été déjà esquissées par Boveri (3) qui sur 16 lapins trouva dans 3 cas de l'hypertrophie des capsules surrénales lors d'athérome tabagique. Ball (4) de même a relevé par trois fois dans une série de 14 lapins soumis à l'administration d'infusion de tabac une augmentation de volume des capsules surrénales portant spécialement sur la couche corticale et coïncidant avec une augmentation de poids des glandes. Il a constaté de plus au microscope la présence de formations hyperplasiques.

Nos examens ont porté sur 49 lapins et 15 cobayes. Chez tous, l'intoxication fut poursuivie suivant les diverses techniques exposées au début de ce mémoire et avec les différents tabacs complets et dénicotinisés. Parmi les animaux, un certain nombre ont présenté une hypertrophie notable des capsules surrénales.

(1) GOUGET, Athérome humain, athérome expérimental et capsules surrénales, *Pr. méd.*, 16 novembre 1907.

(2) CARNOT, Intoxications in *Traité de méd. et thérap.* de BROUARDEL et GILBERT, 2^e éd.

(3) BOVERI, *loc. cit.*

(4) BALL, *loc. cit.*

Les deux glandes réunies pesaient chez le :

Lapin 67 (1.290 gr.),	2 gr.	10.
» 16 (1.290 »),	1 »	25.
» 12 (2.400 »),	1 »	30 (0,80 ; 0,50)
» 38 (1.875 »),	1 »	25.
» 48 (1.235 »),	1 »	15.
» 66 (1.410 »),	1 »	80.
» 60 (2.030 »),	1 »	90.
» 61 (1.665 »),	2 »	01.
» 57 (3.835 »),	1 »	50.

Chez tous nos lapins et tous nos cobayes, nous avons relevé sur les coupes les traces d'une glande en suractivité, en un mot les signes d'hyperépénéphrie à un degré plus ou moins grand. Cet hyperfonctionnement déjà accusé chez certains animaux par le poids même des capsules se retrouvait à la lecture des préparations ; aussi croyons-nous inutile de donner à propos de chaque lapin ou de chaque cobaye un compte rendu des modifications apportées à la structure des glandes (Nous ferons exception pour le cobaye 17, les lapins 57 et 70, dont les coupes sont particulièrement intéressantes).

D'une manière générale, la capsule conjonctive de l'organe ne paraît pas épaissie et en dehors de quelques cas où elle engainait dans un dédoublement une formation surrénale accessoire, elle ne doit pas retenir notre attention. L'ordination de la glande ne paraît pas troublée ; les glomérules sont volumineux, le plus souvent constitués par des cellules normales, rectangulaires à la coupe, renfermant un noyau qui contient quelques grains de chromatine. La couche spongieuse est formée de deux sortes de cellules ; les unes répondant de tous points aux spongiocytes de Guieysse sont cubiques ; leur protoplasma comprend un fin reticulum en nid d'abeilles, limitant des trous égaux à peu près circulaires, leur noyau est arrondi, homogène et sombre. D'autres cellules au contraire ont un aspect clair qui tranche sur la coloration relativement foncée des cellules voisines ; leur protoplasma est formé de grandes mailles fines irrégulières, limitant des orifices où siégeait la graisse labile ; ces vacuoles sont parfois très étendues, occupent toute la cellule et le noyau sombre, prenant

d'une manière uniforme la matière colorante, s'est réfugié à la périphérie. La couche réticulée apparaît normale, mais renferme une grande quantité de cellules d'aspect spongiocytaire. La substance médullaire est assez épaisse ; ses cellules sont tantôt vacuolisées, tantôt granuleuses. Ajoutons que sauf en quelques circonstances (lapin 67 et cobaye 17), nous n'avons jamais rencontré de congestion de la glande, *a fortiori* d'hémorragies ; de même absence de formations adénomateuses. L'emploi d'un fixateur osmique a mis en évidence dans la couche glomérulée une forte proportion de graisse indélébile.

Le cobaye 17, les lapins 57 et 70 nous présentèrent une réaction beaucoup plus accentuée des capsules surrénales.

Chez le **cobaye 17** du poids de 465 grammes, qui avait subi 147 injections sous-cutanées d'un centimètre cube de macération à 20 0/0 de tabac caporal ordinaire, les glandes surrénales offraient des modifications apparentes dans leur structure. La couche fasciculée n'est plus ordonnée ; ses travées cellulaires ont un aspect sinueux, par suite du développement qu'a pris chacun des éléments constitutants ; elles ont un volume double de celui qu'elles ont normalement et à côté de cellules à protoplasma granuleux, à noyau homogène ayant pris fortement la coloration, se voient un beaucoup plus grand nombre de cellules creusées de vacuoles irrégulières et dont le noyau est rejeté à la périphérie. Ces altérations ne s'étendent pas à toute la couche fasciculée, mais se rencontrent par îlots de forme à peu près arrondie. La couche réticulée semble de structure normale ainsi que la substance médullaire. Ajoutons qu'il existe une congestion assez marquée de la glande avec petits foyers hémorragiques.

L'emploi d'un fixateur osmique met en évidence la présence de graisse indélébile dans la couche glomérulée.

Les capsules surrénales des **lapins 57 et 70** donnent sensiblement lieu aux mêmes constatations. La congestion fait défaut ainsi que la sclérose, mais toute la structure de la glande est bouleversée : au lieu de la disposition régulière de la couche glomérulée, les cellules sont groupées par 4 ou 5 constituant ainsi comme une ébauche de nodules ; elles sont irrégulières de forme ; leur noyau est volumineux ; leur protoplasma tantôt vacuolisé, plus souvent fortement granuleux. La couche fasciculée offre deux portions distinctes : les cellules les plus voisines de la surface sont quelques-unes granuleuses, mais le plus grand nombre présentent des vacuoles inégales, volumineuses et leur ensemble se détache sur le fond sombre des autres cellules ; le plus souvent le noyau est homogène et rejeté à la périphérie. Les cellules de la partie profonde de la couche fasciculée sont granuleuses, sauf quelques-unes vacuolisées. La substance mé-

dullaire semble volumineuse et renferme aussi une certaine quantité de cellules vacuolisées.

En résumé, l'examen des glandes surrénales de nos lapins et cobayes nous permet d'affirmer que le tabac agit sur ces glandes à l'égal des autres toxiques ; il paraît avoir nettement un rôle hyperplasique et cette hyperplasie, simple indice d'une suractivité fonctionnelle, est accompagnée dans les trois derniers cas d'une transformation spongiocytaire d'une grande partie des cellules des portions fasciculée et réticulée, en un mot d'une surrénalité chronique hyperplasique diffuse. Toutefois, l'observation du cobaye 17 offre moins d'intérêt si l'on se rappelle que cette femelle a mis bas 4 morts-nés au cours même de l'intoxication, or l'on sait d'après les travaux contemporains que l'animal gravide offre des altérations analogues au niveau des surrénales.

Beaucoup plus intéressantes à considérer sont les coupes des capsules surrénales des lapins 57 et 70. Chez eux, l'hyperfonctionnement a entraîné des lésions manifestes dont l'une des plus importantes est le bouleversement de l'architecture même de la glande, le développement et la multiplication de certains éléments sans hémorragies, sans production adénomateuse.

Faut-il voir dans ces faits la cause même de l'hypertension, si fréquente dans le nicotinisme clinique expérimental ? L'existence concomitante de l'athérome aortique chez ces deux lapins tendrait à le faire croire.

§ 10. — Le système nerveux dans l'intoxication tabagique chronique expérimentale.

L'influence du tabac sur le système nerveux central est depuis longtemps hors de toute contestation. En clinique humaine, on a décrit sans doute et à juste titre des accidents dyspeptiques et cardiaques dus à cette intoxication, mais les principaux troubles imputables à la nicotinisation sont avant tout d'ordre nerveux. A l'examen des animaux soumis à l'intoxication tabagique aiguë ou chronique, la même constatation s'impose : le tabac est un poison agissant principalement sur le névraxe.

Déjà quelques auteurs, Vas (1), Pandi (2), avaient étudié les propriétés de la nicotine et noté quelles modifications le tabac amenait dans la structure du cortex. Vas a ainsi signalé chez le lapin intoxiqué des anomalies dans la distribution de la chromatine et dans le gonflement du corps cellulaire, toutes altérations rencontrées uniformément dans les ganglions sympathiques.

De même, Parsons et Pandi (3) ont vu une dégénération de certaines fibres nerveuses. Tout récemment Clark (4) a insisté sur la congestion du cerveau et de la moelle épinière, congestion d'ordre toxique. Mais il faut arriver au travail de Vladytchko (5) pour avoir des données précises sur le retentissement qu'avait l'intoxication tabagique chronique expérimentale sur l'axe cérébro-spinal. Cet auteur étudiant le cerveau, le bulbe et la moelle épinière a pu se convaincre de la présence de lésions destructives tant au niveau des centres nerveux que dans le système périphérique. Que l'intoxication soit poursuivie sous forme d'atmosphère de fumée ou d'extrait aqueux de cette même fumée injecté par voie veineuse, les résultats sont apparemment les mêmes. D'après le même auteur, les altérations rencontrées relèveraient surtout de nicotinisations, les autres produits contenus dans la fumée de tabac amenant les mêmes lésions, mais de beaucoup atténuées.

Il nous a paru que le tabac avait surtout une action sur le cortex et désireux d'appuyer notre opinion sur des examens histologiques, nous avons relevé systématiquement les modifications apportées aux cellules corticales de nos animaux en expérience.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nos examens ont porté sur 3 cobayes et sur 16 lapins. Tous

(1) VAS, *loc. cit.*

(2-3) IN GOMBAULT et PHILIPPE, in CORNIL et RANVIER, *Manuel d'Histologie pathologique*, II, 2^e édition.

(4) CLARK, Effets expérimentaux du tabac sur le système nerveux, *Med. Record*, n° 26, 29 juin 1907.

(5) VLADYTCHKO Altérations anatomo-pathologiques du système nerveux central et périphérique dans l'intoxication par la fumée de tabac, *Vratch. gaz.*, 10 août 1908.

ces animaux ont été soumis à l'intoxication tabagique de façon variable : macération, dissolution aqueuse (ces produits étaient administrés par voie veineuse ou sous-cutanée), méthode des gavages, séjour dans une atmosphère de fumée (1). Voici le compte-rendu de nos observations :

Lapin 2 reçut 10 injections intra-veineuses de macération de tabac ordinaire à 20 0/0 en 10 jours.

Cobaye 2 reçut 9 injections sous-cutanées de macération à 20 0,0 de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété) en 9 jours.

Lapin 4 reçut 13 injections intra-veineuses de dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 en 13 jours.

Lapin 8 reçut 61 injections sous-cutanées d'un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée à 20 0/0 de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété) en 71 jours.

Lapin 10 reçut 36 injections intra-veineuses d'un demi-centimètre cube de macération de tabac caporal doux dénicotinisé de la régie française à 20 0/0 en 73 jours.

Chez ces 5 animaux l'examen des coupes des hémisphères traitées par la méthode de Nissl ne permet d'apercevoir aucune altération d'ordre cellulaire. La cellule nerveuse a ses contours réguliers, les granulations chromatophiles sont d'apparence normale ; le noyau arrondi est au centre de la cellule et n'offre aucune modification structurale ; son nucléole est en particulier bien visible ; aucune trace de chromatolyse ; aucune figure de neuronophagie.

Cobaye 3 reçut sous la peau 28 injections d'un demi-centimètre cube d'une macération à 20 0/0 de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété) en 28 jours.

L'étude des préparations du cerveau colorées suivant la méthode de Nissl montre en de nombreux points l'existence d'altérations assez marquées des cellules nerveuses. Un certain nombre de celles-ci ne renferment plus de granulations chromatiques et à leur place existent de larges vacuoles, arrondies, de siège variable, périphériques ou juxta-centrales. Le niveau situé au milieu de la cellule n'offre aucune lésion : son nucléole est intact ; sa membrane d'enveloppe est régulière, non plissée. Les prolongements protoplasmiques ont les mêmes altérations de chromatolyse que le

(1) Nous avons réuni dans ces examens ceux qui concernaient les animaux soumis à l'intoxication par les tabacs dits dénicotinisés.

corps cellulaire. Ajoutons qu'on ne relève aucune trace d'un dépôt pigmentaire, aucune figure de neuronophagie.

Lapin 5 soumis à 11 injections intra-veineuses d'un demi-centimètre cube d'une macération à 20 0/0 de tabac caporal ordinaire en 11 jours.

L'étude des préparations du cerveau colorées d'après la méthode de Nissl fait constater l'existence de chromatolyse des cellules nerveuses de l'écorce sur toute sa hauteur. La chromatolyse affecte des types variés : tantôt elle existe simplement autour du noyau, tantôt elle est franchement périphérique, marginale et se continue dans les dendrites, tantôt enfin par sa situation elle échappe à toute description, se montrant çà et là par îlots dans tout le corps de la cellule. Nous ne relevons aucune trace de vacuolisation, aucune surcharge pigmentaire. Le noyau est arrondi au milieu de la cellule, n'offrant aucune modification dans sa coloration ou dans sa structure.

Lapin 7 reçut 50 injections sous-cutanées d'un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée à 20 0/0 de tabac importé d'Egypte (2^e variété) en 71 jours.

L'examen des préparations du cerveau au Nissl fait reconnaître l'existence de rares lésions de cellules nerveuses de même ordre que précédemment consistant en une chromatolyse de siège variable, sans modification structurale du noyau. La plupart des autres cellules sont intactes, leurs grains chromatiques, les prolongements protoplasmiques bien apparents, le noyau central avec nucléole, bien dessiné. Ajoutons que sur toute l'étendue de la coupe, on ne voit aucune figure de neuronophagie.

Lapin 6 reçut 80 injections sous-cutanées d'un centimètre cube de macération à 20 0/0 de tabac caporal ordinaire en 88 jours.

A l'examen des préparations de cerveau traitées par la méthode de Nissl, un certain nombre de cellules sont normales, les contours cellulaires sont bien dessinés, les grains chromatiques distribués régulièrement se poursuivent dans les prolongements protoplasmiques. Le noyau, central, est arrondi ; sa membrane d'enveloppe est nette et son nucléole bien visible. Par contre, sur certaines cellules, les grains chromatiques ont disparu surtout à la périphérie et parfois on relève en leur lieu et place, c'est-à-dire à la périphérie, de grandes vacuoles apparaissant sous forme de taches claires, ovalaires, à bords nets. Le noyau lui-même est déformé ; souvent en position excentrique, décoloré ; son nucléole a disparu, remplacé par une grosse vacuole centro-nucléaire. Sur toute l'étendue de la coupe, on ne remarque aucune surcharge pigmentaire, aucune figure de neuronophagie.

Lapin 12 reçut 66 injections (32 sous-cutanées et 34 intra-veineuses) d'un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée à 20 0/0 de tabac caporal ordinaire en 14 jours.

L'étude des préparations de cerveau colorées par l'hématéine-éosine, l'hématéine Van Gieson ne met en évidence l'existence d'aucune hémorragie, d'aucune sclérose, d'aucune réaction inflammatoire. Par contre, sur les coupes traitées par la méthode de Nissl apparaissent diverses lésions inégalement réparties suivant les différents points considérés : Si en quelques endroits la cellule nerveuse est demeurée normale, en d'autres elle est complètement débarrassée de ses grains chromatiques et de grandes vacuoles tant centrales que périphériques occupent leur place. Le noyau lui-même est en position excentrique, de plus il est déformé, augmenté de volume, gonflé ; sa membrane est irrégulière ; néanmoins son nucléole est encore très net. Ces alterations se retrouvent disséminées dans toute la préparation ; en certains endroits elles sont très marquées, en d'autres elles sont plus légères et consistent simplement en chromatolyse.

Lapin 13 reçut 109 injections, à savoir 76 intra-veineuses d'un demi-centimètre cube et 33 sous-cutanées d'un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée à 20 0/0 de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété, en 147 jours.

A l'examen des préparations faites suivant la méthode de Nissl, le cortex apparait très altéré : le plus grand nombre des cellules sont lésées ; leur pourtour est devenu arrondi ; les grains chromatiques ont souvent disparu en totalité et sont remplacés par de grandes vacuoles arrondies de figure régulière comme taillées à l'emporte pièce. Le noyau lui-même est en position excentrique ; il est gonflé, presque superficiel ; sa membrane d'enveloppe a perdu de sa netteté et fréquemment lui-même renferme une vacuole centrale. Dans d'autres points, cette dégénérescence vacuolaire du noyau fait défaut, mais il est surcoloré et tout détail de sa structure échappe. Ajoutons qu'il n'existe aucune figure de neuronophagie.

Lapin 14 reçut 106 injections (32 sous-cutanées d'un centimètre cube et 24 intra-veineuses d'un demi-centimètre cube) de macération à 20 0/0 de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété) en 151 jours.

A l'examen des préparations colorées par la méthode de Nissl, des altérations apparaissent diffuses dans toute l'étendue de la coupe. Certaines cellules ont subi une chromatolyse complète et présentent de larges vacuoles occupant tout l'emplacement des grains chromatiques. Les prolongements ont pour la plupart disparu de même. En d'autres points, la chromatolyse est surtout centrale, périnucléaire, et le protoplasma ne persiste plus guère que sous forme d'une étroite bande périphérique ; sur d'autres cellules, on remarque un état granuleux, poussiéreux, sorte de fragmentation de l'élément. Le noyau participe à toutes ces lésions : il est toujours déformé, allongé irrégulièrement ; souvent il est gonflé au point d'occuper une grande partie de la cellule ; dans d'autres cas, il est en position excentrique et parfois vacuolisé lui-même. Il n'existe aucune figure de neuronophagie.

Cobaye 17 reçut 148 injections d'un demi centimètre cube de macération à 20 0/0 de tabac caporal ordinaire en 189 jours.

Sur les coupes traitées par la méthode de Nissl, les cellules nerveuses apparaissent en certains points comme normales ; elles renferment leurs grains chromatiques, sont de contours nets et leur noyau central ne présente aucune modification dans sa structure. Mais en beaucoup d'endroits, les cellules ont de la chromatolyse à type périphérique et en leur place sont des vacuoles claires, arrondies ; dans d'autres cas, la chromatolyse paraît être périnucléaire et la vacuolisation de même. Au sein de ces altérations cellulaires, le noyau demeure au centre ; il est arrondi, sa membrane d'enveloppe est bien dessinée, et son nucléole apparent ; somme toute, il ne semble nullement lésé.

Lapin 38 reçut 62 injections (10 intra-veineuses et 52 sous-cutanées) de macération à 20 0/0 de tabac Maryland en 112 jours.

Sur les préparations faites suivant la méthode de Nissl apparaissent au niveau du cortex des lésions très marquées et diffuses, répandues à toutes les couches de l'écorce. Aucune cellule ne paraît normale ; toutes sont plus ou moins altérées ; tantôt la cellule ne renferme plus qu'une poussière granuleuse due à une sorte d'émiettement des corps chromatiques ; tantôt la chromatolyse est totale, aussi bien périphérique que centrale, d'où de grandes vacuoles claires, arrondies se confondant les unes avec les autres. Ces lésions retentissent sur les dendrites qui pour la plupart ont disparu. Le noyau lui-même est souvent en position excentrique, voisin de la surface ; il est tuméfié, d'aspect trouble, pâle ; parfois sa membrane d'enveloppe s'est résorbée ; il se confond avec le corps cellulaire ; parfois encore sa membrane d'enveloppe est demeurée, mais elle est plissée irrégulière et lui-même a dans son ensemble un aspect clair, lequel est dû à une vacuole centrale qui l'occupe en entier. On ne relève aucune figure de neuronophagie.

Lapin 49 reçut 79 injections (38 intra-veineuses et 41 sous-cutanées) d'un centimètre cube de macération à 20 0/0 de tabac importé d'Egypte (2^e variété) en 174 jours.

L'examen des préparations de cerveau traitées par la méthode de Nissl donne lieu aux constatations suivantes : certaines cellules sont hypertrophiées ; leurs contours sont arrondis et déformés. Très souvent on relève l'existence d'une chromatolyse tantôt partielle, périnucléaire, tantôt périphérique. D'autres cellules sont remarquables par leur vacuolisation formée par la coalescence de vacuoles, les unes périphériques, les autres centrales ; il arrive même ainsi parfois que la cellule semble avoir éclaté au niveau d'une vacuole. Quant au noyau, il est souvent rejeté à la périphérie de la cellule et fréquemment tuméfié ; sa membrane d'enveloppe quelquefois est invisible et il est dès lors impossible de fixer nettement les limites du noyau ; la coloration de celui-ci est pâle et son nucléole est

parfois remplacé par une grosse vacuole. Ajoutons qu'il n'existe sur toute l'étendue de la coupe aucune surcharge pigmentaire, aucune figure de neuronophagie.

Lapin 50 reçut 161 injections sous-cutanées d'un centimètre cube de dissolution aqueuse à 20 0/0 de fumée de tabac importé d'Égypte (1^{re} variété) en 223 jours.

L'étude des préparations de cerveau colorées par la méthode de Nissl montre d'une manière générale que les altérations rencontrées dans le cours des examens histologiques précédents sont ici plus rares. Beaucoup de cellules sont d'apparence normale ; elles ont conservé leurs grains chromatiques ; leurs contours sont réguliers ainsi que leurs dendrites. Le noyau est central avec membrane d'enveloppe et nucléoles bien visibles. En quelques points cependant, la cellule nerveuse présente de la chromatolyse, mais elle est toujours partielle, à type périphérique. Les lésions surtout rencontrées portent sur le noyau qui quelquefois est pâle, peu apparent, d'aspect ou et dont les limites se perdent dans la cellule ; parfois encore il est fragmenté et ses débris se dispersent dans le corps cellulaire. Ajoutons qu'il n'existe dans toute l'étendue de la coupe aucune figure de neuronophagie.

Lapin 58 reçut 187 injections sous-cutanées d'un centimètre cube de dissolution aqueuse à 10 0/0 de fumée de tabac caporal doux dénicotinisé en 263 jours.

L'étude des préparations de cerveau faites suivant la méthode de Nissl permet de constater l'existence d'altérations diffuses portant tant sur le noyau que sur le contenu cellulaire, lésions réparties dans les différentes couches du cortex. Beaucoup de cellules ont perdu leurs grains chromatiques et cette fonte chromatique se retrouve dans les prolongements protoplasmiques ; toutefois la chromatolyse est partielle, le plus souvent périnucléaire ; il en est de même pour la vacuolisation fréquemment rencontrée ; elle est partielle et souvent centrale. Le noyau est tuméfié, gonflé et pâle ; il est impossible de vérifier sa structure propre, son nucléole n'est pas visible et sa membrane d'enveloppe est irrégulière et plissée. Il n'existe aucune figure de neuronophagie.

Lapin 62 reçut 76 injections sous-cutanées d'un centimètre cube d'une macération de tabac caporal ordinaire à 10 0/0 en 102 jours.

L'examen des préparations de cerveau traitées par la méthode de Nissl démontre l'existence dans toute la hauteur du cortex d'altérations profondes de ses cellules. Celles-ci sont la plupart dépourvues de leurs grains chromatiques et cette chromatolyse tant centrale que périnucléaire se voit dans les prolongements protoplasmiques. On relève par contre assez fréquemment la présence dans le corps de la cellule de vacuoles surtout distribuées à la périphérie et apparaissant sous forme de larges taches ar-

rondies, régulières. D'une manière générale, la cellule semble diminuée de volume et ce fait contraste avec le noyau qui est comme bosselé et tuméfié ; il est demeuré au centre pâle, ses bords s'estompent et sa membrane d'enveloppe est indistincte. Sur toute l'étendue de la coupe, on ne remarque aucune figure de neuronophagie.

Lapin 67 reçut 203 injections sous-cutanées d'un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0 en 286 jours.

L'examen des préparations faites suivant la méthode de Nissl donne lieu aux constatations suivantes : beaucoup de cellules nerveuses dans toute la hauteur du cortex sont gravement altérées ; un certain nombre apparaissent complètement débarrassées de leurs grains chromatiques. Cette chromatolyse est totale, tant centrale périnucléaire que périphérique, et le noyau en position excentrique est tuméfié, décoloré, pâle ; une ou deux fois même il est vacuolisé. En d'autres points, la cellule nerveuse est atrophiée, ses prolongements protoplasmiques ont disparu. Le noyau est clair ; son nucléole par contre est hypertrophié, sa membrane d'enveloppe est effacée et les limites du noyau se perdent dans le protoplasma environnant. Ajoutons que d'une manière générale, la vacuolisation des cellules nerveuses est rare ; les lésions prédominantes ici portent sur le noyau, sur la disparition des dendrites et sur une atrophie de la cellule. On ne relève de plus aucune figure de neuronophagie.

Lapin 71 reçut 31 injections sous-cutanées d'un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée à 20 0/0 de tabac caporal ordinaire en 322 jours.

A l'examen des préparations de cerveau traitées par la méthode de Nissl, les altérations sont beaucoup moins marquées que chez les animaux précédents. Beaucoup de cellules nerveuses sont normales de tous points ; leur noyau est intact, central, avec nucléole bien visible. Quelques cellules seules ont une légère chromatolyse de distribution variable, ici périnucléaire, là périphérique ; parfois se constatent quelques vacuoles à siège central. Le noyau de ces éléments est demeuré à sa place habituelle, mais il est gonflé, tuméfié et a pris mal la matière colorante ; il est pâle, vaguement granuleux et sa membrane d'enveloppe étant peu distincte, il se perd dans la vacuole périnucléaire.

Nous croyons qu'il est inutile de revenir ici sur la description maintes fois donnée des réactions nerveuses présentées par l'animal soumis à l'intoxication tabagique ; nous prions le lecteur de se reporter au chapitre concernant les différentes techniques pratiquées et aux nombreuses observations relatées au cours de ce Mémoire. Rappelons simplement que les phénomènes constatés sont surtout d'ordre convulsif. Le lapin tout particulièrement

présente à la suite d'injections intra-veineuses des convulsions d'abord toniques, puis cloniques, véritable épilepsie expérimentale à laquelle succède une parésie passagère surtout marquée dans le train postérieur.

Par contre, chez beaucoup de nos lapins, auxquels le poison était administré par voie sous-cutanée ou par voie œsophagienne, les réactions nerveuses étaient très légères.

Chez les lapins plus sensibles, les mêmes accidents offraient la même intensité après toute une série d'injections. Bien plus, certains paraissaient sensibilisés et le fait a été noté incidemment à plusieurs reprises au cours de ce travail. Il ne paraît sous ce rapport exister aucune différence marquée entre les différentes préparations : dissolution aqueuse ou macération, peut-être cette dernière technique donnerait-elle lieu à des manifestations plus brutales.

Tous ces symptômes ont à la longue un retentissement cortical ainsi qu'en font foi les examens histo-pathologiques rapportés ci-dessus. Les altérations rencontrées sont diffuses ; elles s'étendent indifféremment à toute l'épaisseur de l'écorce et si parfois elles sont limitées, dans l'immense majorité des cas, elles intéressent la plus grande partie des éléments nerveux. Le système cérébral lui-même nous a paru constamment intact ; jamais nous n'avons relevé l'existence d'athérome, d'artérite chronique ou de foyers hémorragiques. Jamais nous n'avons remarqué de méningite chronique, de sclérose cérébrale ou de prolifération névroglique.

Les altérations sont avant tout des altérations de la cellule et portent sur tous les éléments entrant dans sa constitution. La chromatolyse a été relevée sur toutes les préparations ; elle est de siège variable, jamais systématisée ; tantôt elle est centrale, uniquement périnucléaire, tantôt périphérique, tantôt encore elle est répartie irrégulièrement sous forme d'îlots ; parfois enfin elle est totale, étendue à toute la cellule. Fréquemment les dendrites sont diminués de volume, atrophiés, quelquefois même ont disparu complètement. La substance achromatique par contre apparaît nettement et devient chromophile. Dans beaucoup de cas, cette substance se creuse de vacuoles claires, arrondies, dont

les bords sont irréguliers ; ces vacuoles peuvent être marginales, centrales ou se réunir, occupant toute l'étendue de la cellule.

Le noyau ne demeure pas indemne au milieu de ces altérations protoplasmiques : fréquemment, au lieu d'être arrondi, il se déforme, se gonfle et prend une position excentrique pouvant même devenir presque superficiel. Quelquefois il est coloré d'une façon intense et uniforme ; quelquefois au contraire il est pâle et ses bords sont effacés. Enfin, souvent une grosse vacuole centrale s'est substituée au nucléole, la membrane d'enveloppe elle-même se plisse et il arrive qu'elle s'évanouisse au point qu'il soit difficile de déterminer exactement les limites du noyau, celui-ci se perdant dans le protoplasma environnant.

Lorsque l'intoxication a été poursuivie durant des mois, les cellules malades, privées de leurs grains chromatiques, s'atrophient peu à peu par suite, semble-t-il, de leur vacuolisation progressive. Ajoutons que sur aucune de nos préparations nous n'avons relevé la présence de figures de neurophagie, aucune trace de dégénération pigmentaire.

Toutes ces lésions ne sont pas spéciales au tabac ; la chromatolyse est de constatation banale, elle se voit notamment dans certaines infections et surtout dans de nombreuses intoxications par le phosphore (Sarbo, Nissl, Rossi), les sels d'argent (Nissl Schaffer, Marinesco), le plomb (Nissl). La vacuolisation par contre est une altération plus rare ; elle n'a jamais été rencontrée par Vas ou par Pandi au cours de leurs recherches sur l'influence de la nicotine sur le cortex.

Il ne paraît pas d'après les expériences de God-Scheilder et Flatau que ces lésions soient irréparables (1). « D'une manière générale, les changements de la substance chromatique, qu'ils soient isolés ou même accompagnés de lésions peu profondes de la substance achromatique, sont essentiellement réparables. » En revanche, les modifications apportées à la structure du noyau, sa vacuolisation, le plissement de sa membrane d'enveloppe semblent devoir être l'indice d'un trouble beaucoup plus accusé de la cellule entraînant à brève échéance sa disparition.

(1) In CORNIL et RANVIER, *Manuel d'histologie pathologique*, 2^e édit., t. II.

Reste à interpréter la nature de ces lésions. Le problème est complexe et il est impossible de le résoudre avec nos connaissances actuelles. Reprenant une ancienne comparaison, on peut sans doute assimiler la cellule nerveuse normale, remplie de grains chromatiques, à une véritable bouteille de Leyde en charge. Le fonctionnement de l'élément entraînerait une véritable décharge d'où une disparition des grains, une chromatolyse passagère et cette brusque chute de potentiel nerveux provoquée par l'arrivée du poison aux centres coïnciderait avec les convulsions dont nos animaux nous ont donné si souvent le tableau. Cette hypothèse ingénieuse a pour elle les faits rapportés par G. Lévi : la disparition des corps chromatiques des stichochromes spinales chez les animaux en hibernation. Malheureusement, elle est ruinée par les expériences de Nageotte et d'Ettlinger : ces auteurs ont en effet montré à propos de téтанos expérimental que la chromatolyse, la vacuolisation et la fissuration étaient indépendantes des contractures téaniques.

Il est probable que la suractivité fonctionnelle n'est pas commandée uniquement par les grains chromatiques ; la substance achromatique joue un rôle qui nous échappe encore. La cellule nerveuse forme une unité aussi bien physiologique qu'anatomique, et chacun des éléments entrant dans sa structure participe à ses réactions extériorisées sous forme de convulsions.

§ 11. — Le retentissement de l'intoxication tabagique expérimentale sur les organes des sens.

Les altérations des muqueuses olfactive, gustative et de l'appareil auditif chez les animaux soumis à l'intoxication tabagique n'ont pas été étudiées jusqu'ici ; elles ne présentent au reste qu'un intérêt médiocre. Seuls les troubles visuels ont été l'objet de quelques recherches. Plusieurs auteurs signalent l'apparition de cécité chez des chevaux dont la nourriture renfermait des graines de *nicotiana tabacum* ; ce fait vu en Australie a été constaté aussi en Virginie pour la même espèce animale. Par contre, les daims, les bestiaux et les moutons seraient plus réfractaires à

l'intoxication et chez eux l'amblyopie serait beaucoup plus rare (Clark) (1).

L'étude des lésions oculaires survenues dans de telles circonstances a été pratiquée assez souvent. Parsons et Pândi après Wallicka ont rencontré une véritable dégénération des fibres du nerf optique dans les cas avancés. Langley et Anderson, recherchant l'action de la nicotine sur l'œil du lapin, ont précisé chez lui les conditions de l'amblyopie et indiqué les différentes étapes du processus morbide auquel l'administration du toxique donnait lieu : « Une faible dose de nicotine paralyse momentanément les cellules nerveuses du ganglion ciliaire de sorte que les excitations venues par le troisième nerf sont arrêtées ; une grande quantité de nicotine au contraire ne parvient pas à paralyser les terminaisons des courts nerfs ciliaires dans l'iris et dans le muscle ciliaire. Chez le lapin, les phénomènes se succèdent dans l'ordre suivant : 1° cellules nerveuses du ganglion ciliaire sur le trajet des filets du sphincter irien et du muscle ciliaire ; 2° cellules nerveuses du ganglion cervical supérieur sur le trajet des dilateurs pupillaires ; 3° terminaisons des 3^e, 4^e et 6^e paires dans les muscles extrinsèques de l'œil (2). »

Nous ne parlerons pas ici des phénomènes oculaires immédiats qui suivent l'injection de produits dérivés du tabac ; nous prions le lecteur de se reporter au chapitre de l'intoxication aiguë expérimentale. Rappelons seulement que la pupille, après une phase toute passagère de myosis, présente de la mydriase durant un certain temps.

§ 12. — Influence de l'intoxication tabagique expérimentale sur l'état général.

Indépendamment des modifications apportées au fonctionnement des différents appareils, l'intoxication tabagique détermine

(1) CLARK, *loc. cit.*

(2) LANGLEY et ANDERSON, The action of nicotin on the ciliary ganglion and on the endings of the third cranial nerve, *The Journal of Physiology*, XIII, p. 460, 1892.

chez les animaux une série de troubles sur l'état général, portant sur leur développement et sur leur poids.

Au reste cette propriété du tabac n'est pas spéciale à l'animal. Depuis longtemps Varigny et Roger (1) ont montré qu'un certain nombre d'alcaloïdes avaient une influence notable sur le développement des plantes. C'est ainsi qu'une solution de nicotine à 2 0,00 arrête la croissance du cresson alénois.

Récemment dans des expériences fort intéressantes Richon et Perrin (2) ont soumis à des injections de tabac, deux lapins pris dans une série de 6 lapins provenant d'une même portée : à la suite ceux ci subirent une baisse de poids notable et leur taille demeura stationnaire, contrairement aux autres témoins. Par contre, l'arrêt des injections fit augmenter rapidement leur poids ainsi que leur longueur.

Fleig rapporte des faits semblables. Comme nous l'avons signalé déjà dès novembre 1907 dans une note à la Société de biologie (3) et ici même au cours de ce travail, les petits de femelles de cobaye sont souvent mort-nés. Naissent-ils vivants comme l'indique Fleig (4), leur poids est notablement inférieur à la normale ; l'accroissement quotidien du poids du corps est extrêmement inférieur 2 gr. 7 à 4 gr. au lieu de 5 gr. 8 pour un cobaye). Fréquemment l'animal meurt à un ou deux mois. Il semble même que l'organisme soit profondément imprégné par le toxique et cela d'autant plus que l'animal a été soumis aux injections de tabac à un âge plus jeune. « Très longtemps, dit Fleig, même après la cessation de toute inhalation, les animaux restent incomplètement développés et sont dans un état d'infériorité marquée vis-à-vis des animaux témoins. »

(1) In CARNOT, Les intoxications, in *Tr. Méd. et Thérap.* de BROUARDEL ET GILBERT, 2^e édit.

(2) RICHON et PERRIN, Retards de développement par intoxication tabagique expérimentale, possibilité de la reprise de croissance après cessation de l'intoxication, *Réunion biol. de Nancy*, séance du 9 mars 1908.

(3) GUILLAIN et GY, Recherches expérimentales sur l'influence de l'intoxication tabagique, *C. R. Soc. biol.*, p. 583, séance du 30 novembre 1907.

(4) FLEIG, Influence de la fumée de tabac et de la nicotine sur le développement de l'organisme, *C. R. Soc. biol.*, 17 avril 1908.

Personnellement, au cours des recherches que nous avons poursuivies durant deux ans et demi, nous avons constaté des faits analogues et nous ne pouvons que souscrire à l'opinion de Richon et Perrin et de Fleig.

Cette influence néfaste du tabac sur l'état général se retrouve chez les animaux adultes quand on parcourt la courbe de leur poids. Déjà Vas (1) avait insisté sur l'amaigrissement consécutif à l'intoxication tabagique expérimentale. Favarger (2), dans une note ultérieure, se rangea à cette opinion : ses chiens recevaient une nourriture arrosée d'une solution aqueuse de nicotine ; le premier mis en expérience le 12 février 1903 pesait 6.900 grammes, le 2 mars, jour de sa mort, 3.750 grammes. Le deuxième animal fut soumis à l'ingestion de nicotine du 4 avril 1903 au 24 janvier 1905 ; son poids au début des recherches était de 4.450 grammes, à la mort de 1.550 grammes, soit une perte de 340,0. Mêmes constatations faites par Gebrowsky (3) : un de ses lapins, sous l'influence d'inhalations de fumée de tabac, perdit en 16 jours 46,900 de son poids. Mêmes faits rapportés par Richon et Perrin et par Fleig. Par contre, Gouget (4) n'a jamais observé d'amaigrissement chez ses animaux.

Il suffit de lire les comptes rendus de nos expériences pour se rendre compte que nous nous rangeons à l'opinion de Vas, de Favarger et de Gebrowsky. Toutefois, il nous faut faire quelques réserves sur cet amaigrissement. Tous les animaux n'en présentent pas à un degré égal :

Lors d'intoxication aiguë, la perte de poids est rapide.

Le mode d'administration du toxique joue peut-être un rôle. C'est ainsi que Esser, nourrissant deux lapins avec des salades arrosées d'une solution aqueuse de nicotine, vit bientôt ceux-ci tomber de 2.200 grammes à 1.750 grammes. Chez deux autres lapins au contraire, soumis à la même intoxication par la voie sous cutanée, le poids s'éleva pour l'un de 1.340 à 1.800 grammes et chez l'autre de 1.420 à 1.850 grammes.

(1) VAS, *loc. cit.*

(2) FAVARGER, *loc. cit.*

(3) GEBROWSKY, *loc. cit.*

(4) GOUGET, *loc. cit.*

Cet amaigrissement dépend peut être et surtout de l'inappétence causée par l'odeur de nicotine ou de tabac imprégnant les aliments ; ce qui tendrait à le prouver, c'est que nos animaux auxquels on introduisait quotidiennement dans l'estomac par une sonde 10 centimètres cubes de macération ne maigrissent pas et certains même augmentèrent de poids. Il y a sans doute encore dans la pathogénie de cet amaigrissement d'autres facteurs qui nous échappent : la race, l'âge, peut-être un défaut d'assimilation des aliments ingérés, variant avec chaque individu.

Ajoutons enfin que la perte de poids est passagère. Contrairement au fait relevé chez le lapereau ou chez le jeune cobaye, les effets de l'intoxication ne persistaient pas chez l'animal adulte. La lecture des observations de nos lapins en est la preuve manifeste. Dès que l'usage des macérations ou des dissolutions était supprimé, l'amélioration était évidente et fort rapide.

Certains de nos animaux de plus arrivèrent à supporter à la longue l'intoxication ; il semble chez eux que le retentissement de celle-ci sur l'état général ait été atténué par suite d'une véritable accoutumance.

CHAPITRE V

LE TABAC DANS LES INFECTIONS ET LES INTOXICATIONS

Depuis fort longtemps on a attribué au tabac certaines propriétés bienfaisantes touchant la santé publique. Dès le milieu du siècle dernier, Ch. Robin le premier confirma cette hypothèse en montrant que le corps imprégné de nicotine résistait longtemps à la décomposition. En fait, le cadavre d'un individu empoisonné par cet alcaloïde ne subit la putréfaction que fort tardivement. Bordier (1) se fait l'écho de l'opinion de Robin dans son article du *Dictionnaire de Dechambre*. Les progrès de la bactériologie et de la chimie organique devaient faire reprendre l'étude de la question.

Dès 1889, Bourrier (2), distinguant à juste titre les diverses propriétés de la nicotine et d'une manière générale du tabac, insiste sur le danger de cette substance qu'on pourrait considérer comme antiseptique de par les recherches précédentes, et suivant lui, « la fumée de tabac est susceptible de donner une grande nocivité à la viande fraîche ou cuite en déposant sur elle une partie des éléments toxiques qu'elle renferme ; les aliments préparés dans les boutiques ou dans les laboratoires où règne une atmosphère plus ou moins saturée de fumée de tabac peuvent être nuisibles à la santé du corps ». Ce fait était déjà vraisemblable par la toxicité bien connue de la nicotine. Mais il ne s'ensuivait nullement que la fumée de tabac à petites doses ne puisse être microbicide.

Trillat (3) a bien mis en évidence ce fait que la fumée produite

(1) BORDIER, in *Dictionnaire Dechambre*, article Nicotine.

(2) BOURRIER, Des effets de la fumée de tabac sur les viandes de boucherie, *Revue d'hyg.*, t. XI, p. 978 ; novembre 1889.

(3) TRILLAT, Contribution à l'étude de la fumée de tabac, *C. R. Soc. biol.*, séance du 26 novembre 1904, p. 469, II ; Sur les propriétés antiseptiques

par la combustion de certaines substances amenait la production d'aldéhyde formique. Parmi ces substances, il cite principalement le sucre, les racines de betteraves, les baies de genièvre, le benjoin qui, brûlées, donnent des quantités considérables d'aldéhyde formique de 2 à 5 grammes 0/0 environ. Plusieurs fumées contiennent même d'autres corps (acétone, alcools éthylique et méthylique, dérivés phénoliques, acide acétique) et le mélange qui résulte a un pouvoir microbicide très marqué. C'est ainsi que le coli, le bacille d'Eberth, le bacillus anthracis, le vibron cholérique et enfin le bacille de Koch sont tués par un contact de 30 minutes sous cloche avec la fumée de 2 grammes de sucre. La mort du staphylocoque doré nécessitait dans les mêmes conditions une heure et le bacillus subtilis 4 heures et demie. Il n'est pas étonnant dès lors que la fumée de tabac ait les mêmes propriétés bactéricides, par suite de la production d'aldéhyde formique dont on connaît la puissance antiseptique. Déjà dans une note antérieure, Trillat se livrant à des recherches sur ce point avait constaté que 10 grammes de scaferlati (cigarettes) donnaient 0 gr. 0585 0/0 de formaldéhyde ; 1 cigare (dit Londrès) du poids de 4 gr. 5 donnait 0 gr. 1180 0/0 de formaldéhyde ; 25 grammes de Maryland (pipe en bois) donnaient 0 gr. 1028 0/0 de formaldéhyde ; 25 grammes de scaferlati (pipe en terre) donnaient 0 gr. 0921 0/0 de formaldéhyde.

Comme le fait remarquer l'auteur, le poids d'aldéhyde est très appréciable surtout dans la combustion de tabac sous forme de pipe. Par l'emploi de divers réactifs propres à déceler cet aldéhyde, Trillat put ainsi reconnaître que ce corps n'existait pas à l'état libre dans la fumée de tabac, mais qu'il s'y combinait avec la nicotine.

Ces faits des plus intéressants engagèrent plusieurs expérimentateurs à vérifier les propriétés microbicides du tabac. Wernicke (1) le premier procéda à des recherches portant sur des

tiques de certaines fumées et sur leur utilisation, *C. R.*, 18 mars 1905, p. 509 ; *C. R. Acad. Sciences*, 20 mars 1905.

(1) WERNICKE, Bemerkungen über das Verhalten der Kommabacillen der *Ch. lera asiatica* in Berührung mit Tabaksblättern und Cigarren, *Hyg. Rundsch.*, II, n° 21, p. 917.

cigares de quatre espèces (Havane, Sumatra, Brésilien et Seed-Leaf) ; il se servit pour mouiller les feuilles d'eau additionnée de bacilles cholériques ; de plus il plaça un petit morceau de toile imprégnée d'une culture en bouillon d'un jour à l'intérieur des cigares et roula leur enveloppe avec les mains encore humides de l'eau chargée des bacilles spécifiques. Après séjour de 24 heures à l'étuve à 37°, ces cigares servirent à ensementer des plaques de gélatine ; les morceaux de toile placée à l'intérieur du cigare donnèrent un ensementement positif ; sur les feuilles de tabac, les bacilles cholériques étaient déjà tués par le développement d'autres micro organismes. Poursuivant ses expériences sur ce dernier point, Wernicke remarqua que les bacilles mouraient après 3 heures de dessiccation sur tous les tabacs ; une demi heure suffisait pour le tabac Brésilien, une heure pour le tabac de Sumatra et Seed-Leaf. Placés dans des infusions de tabac à 5 0/0 stérilisées, ces mêmes bacilles résistaient 33 jours, mais sans s'y multiplier ; dans des infusions plus concentrées, ils périssaient en 24 heures ; enfin en prenant le soin de mettre les bacilles cholériques à l'abri de la concurrence vitale des autres microbes, cet auteur constata qu'ils ne survivaient pas au-delà de 4 jours sur des feuilles de tabac humide et ne s'y multipliaient pas. Toutefois, ils résistaient davantage sur les feuilles de Havane et du Seed-Leaf.

Reprenant les recherches de Tassinari et de Miller sur l'action microbicide de la fumée de tabac quand on la fait passer directement à travers un bouillon de culture, Wernicke constata ainsi qu'un demi-cigare suffisait à tuer en 5 minutes les bacilles cholériques.

Ces résultats n'ont pas été admis par tous. Pour Falkenberg (1) en particulier, la valeur microbicide du tabac a été exagérée. Pour tuer les microbes avec la fumée de tabac, il faut suivant lui, que l'action de celle-ci soit prolongée pendant des heures, exception faite pour le bacille cholérique. Ainsi s'expliqueraient les conclusions des travaux de Wernicke. Suivant le même auteur, plusieurs espèces microbiennes pourraient pulluler dans les

(1) FALKENBERG, *Le tabac et les bactéries*, th. Kiev, 1893.

décoctions et les infusions de tabac, quelle que soit leur concentration. De même, les microbes pathogènes, sauf le bacillus mallei poussaient fort bien sur des milieux solides préparés avec une décoction de tabac à 5 0/0 ; une décoction plus concentrée arrêtaït plus ou moins le développement des germes et les cultures étaient complètement entravées seulement quand la décoction atteignait le taux de 10 0 0. La fumée de tabac n'influençait que la surface des milieux solides en les rendant impropres au développement des microbes. Enfin ceux-ci exposés à l'action prolongée de la fumée de tabac etensemencés sur des milieux solides poussaient mal ou pas du tout. Ces résultats expérimentaux se rapprochent beaucoup des nôtres, ainsi que nous le verrons plus loin.

A la suite du travail de Falkenberg, d'autres recherches furent entreprises. Kerez (1), constatant que des ouvriers des fabriques de l'Etat allemand étaient tuberculeux, voulut se rendre compte de la nocivité des cigares préparés par eux. Il imprégna en conséquence de matières tuberculeuses les robes de certains cigares et les entoura de bandelettes de papier souillé de ce même produit. Après 4 mois, il vit que ni les bandelettes de papier, ni les robes des cigares ne tuberculisaient le cobaye. Fait à noter, les robes de cigares perdaient leur virulence beaucoup plus rapidement (après 10 jours de dessiccation) que les bandelettes de papier. Kerez conclut que le tabac détruisait les bacilles de Koch et par suite que tout danger de propagation de tuberculose était écarté de ce chef, les produits manufacturés demeurant en entrepôt pendant un délai minimum de 4 semaines.

Plus récemment Ravicini (2) élargit le champ de l'expérimentation en établissant quelle influence avait le tabac sur les microbes courants : pneumobacille de Friedländer, staphylococcus aureus, bacille de Klebs-Lœffler, bacille de Koch. De tous, ce fut ce dernier qui lui parut le plus résistant ; son pouvoir de reproduction en effet ne cessait pas après deux heures d'action du li-

(1) KERZ, Sur l'action du tabac sur le bacille tuberculeux, *Corresp. Blatt f. Schweizer Aerzte*, n° 1, p. 19, 1^{er} janvier 1894.

(2) RAVICINI, Sull'azione toxica e battericida del fumo del tobacco, *Rivista d'Igiene*, II, 1903.

quide bactéricide (eau distillée dans laquelle barbotait la fumée d'une cigarette). Le bacille de la diphtérie était plus sensible, mais sa pullulation n'était entravée qu'au bout d'une heure. Par contre, il suffisait de quelques minutes pour tuer le pneumobacille et le staphylococcus aureus.

En mai 1907, Arnold (1) reprit tous ces faits. Ses recherches portèrent sur le bacille de Klebs-Löffler, le bacille d'Eberth, le bacterium coli, le staphylocoque doré et le streptocoque. Chaque microbe était ensemencé sur gélose et soumis pendant 5 minutes à la fumée de tabac. L'auteur tira les conclusions suivantes : dans ces conditions, le bacille de la diphtérie ne se développe pas ou très imparfaitement ; le bacille d'Eberth semble légèrement, plus résistant, mais pousse moins bien que sur le tube témoin ; même constatation en ce qui concerne le bacterium coli. Par contre, comme l'avait déjà signalé Ravicini, le développement du staphylocoque doré et surtout du streptocoque est complètement entravé. Ces propriétés bactéricides au reste ne sont pas spéciales à la fumée de tabac ; la fumée d'un végétal quelconque desséché, tel que le foin, a exactement les mêmes qualités. Ce dernier fait confirme les travaux de Trillat.

RECHERCHES PERSONNELLES

Nos expériences ont porté sur :

- 1° L'action de la fumée de tabac sur les microbes ;
- 2° Le développement des microbes ensemencés dans différents milieux dans la composition desquels rentrait le tabac sous une forme quelconque.

1° Action de la fumée sur les microbes.

Les microbes utilisés par nous ont été le bacille de Klebs-Löffler, le streptocoque, le staphylocoque et le pneumobacille de Friedländer. Chacun d'eux provenait d'une culture de 24 heures

(1) ARNOLD, De l'influence exercée par la fumée de tabac sur le développement des micro-organismes pathogènes, *Lancet*, 4 mai 1907.

et était ensemencé, sauf indications spéciales, sur bouillon ordinaire, sur gélose simple et sur pomme de terre.

Pour nous rendre compte de la valeur bactéricide de la fumée de tabac, nous avons procédé de la façon suivante : chaque tube était obturé par un bouchon de liège traversé par deux pipettes de verre : la partie effilée de ces pipettes était fermée au chalumeau ; à leur extrémité supérieure se trouvait un petit tampon d'ouate ; le bouchon ainsi garni était stérilisé à l'autoclave. Voulait-on l'utiliser ? Il était rapidement passé à la flamme d'un bec Bunsen et étant tenu d'une main à l'aide d'une pince, on cassait avec une autre pince les extrémités effilées des pipettes. Il ne restait plus qu'à placer le bouchon sur le tube ensemencé préalablement. On insufflait alors la fumée de tabac expérimenté par l'une des pipettes et quand on jugeait la culture suffisamment baignée de fumée, on fermait à la lampe.

Pour chaque microbe, nous avons de cette sorte deux tubes de bouillon et deux tubes de gélose. De plus, deux tubes témoins étaient également fermés, mais ne recevaient pas de fumée. Tous étaient placés à l'étuve à 37° pendant 24 heures, puis examinés. Nous avons fait servir ce dispositif à deux variétés d'expériences :

Une première série de tubes était ensemencée et aussitôt soumise à la fumée.

Tous les tubes étaient alors repiqués.

Voici les résultats auxquels nous sommes arrivés par cette technique :

1° *Staphylocoque*.

Le 18 juillet 1907 on pratique sur deux tubes de bouillon A et B et deux tubes de gélose C et D l'ensemencement de staphylocoque doré et on fait en même temps une insufflation dans ces 4 tubes ; concurremment deux tubes témoins bouillon et gélose sont ensemencés.

Le 19 juillet les tubes de bouillon A, B, ont bien poussé ; par contre les tubes de gélose C, D, présentent quelques colonies rares très espacées et le fait est remarquable quand on les compare au tube de gélose témoin F. On procède au repiquage.

Le 20 juillet, après 24 heures à l'étuve à 37°, les tubes de repiquage bouillon A', B', ont poussé ; les tubes de gélose C', D', sont demeurés stériles.

À la même date, le 19 juillet 1907, on ensemence avec du staphylo-

coque deux tubes de bouillon A, B ; deux tubes de gélose C, D, et deux témoins bouillon E et gélose F.

On place le tout à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

Le 20 juillet, les six tubes ont poussé ; on insuffle alors dans les tubes A, B, C, D de la fumée de tabac et les tubes témoins E, F, sont simplement fermés à la lampe. Séjour à l'étuve à 37°, 24 heures.

Le 21 juillet, les tubes de bouillon A et B sont très troubles. Sur les tubes de gélose, le développement du microbe paraît avoir été entravé si on le compare au tube témoin F. Repiquage sur bouillon simple.

Le 22 juillet, les tubes A', B' sont positifs ; les tubes C', D', provenant des tubes de gélose, C, D, sont demeurés stériles. Les cultures étaient tuées par la fumée.

On peut conclure de ces faits que la fumée de tabac enraye le développement du staphylocoque sur gélose et non sur bouillon.

2° *Streptocoque.*

Nos expériences touchant l'action de la fumée de tabac sur le streptocoque nous ont conduit exactement aux mêmes résultats ; la fumée paraît agir uniquement sur les tubes de gélose. Nous en rechercherons ultérieurement la cause.

3° *Pneumobacille de Friedländer.*

Le 3 octobre 1907, on ensemence de pneumobacille deux tubes de bouillon A, B ; deux tubes de gélose C, D ; deux tubes témoins bouillon E et F, étuve à 37°, 24 heures.

Le 4 octobre, les tubes de culture A, B, C, D ayant poussé, reçoivent de la fumée de tabac ; les tubes E et F sont fermés simplement au chalumeau.

Le 5 octobre, les tubes de gélose ont un aspect identique au tube témoin F ; repiquage des 4 tubes sur bouillon simple.

Le 6 octobre, tous les tubes A', B', C', D', ont poussé. D'autre part, le 6 octobre on ensemence de pneumobacille deux tubes de bouillon a, b ; deux tubes de gélose c, d ; deux tubes de témoins bouillon e, gélose f et on insuffle de la fumée de tabac dans les tubes a, b, c, d, étuve à 37°, 24 heures.

Le 7 octobre, les tubes a, b ont bien poussé ; les tubes c, d, contrairement au témoin f, n'ont donné que quelques rares colonies. Repiquage sur bouillon.

Le 8 octobre, les tubes a' b' ont poussé ; les tubes c' d' sont demeurés intacts.

La fumée de tabac paraît donc avoir une action empêchante sur

le développement immédiat du pneumobacille dans les tubes de gélose, mais ne l'entrave que momentanément après 24 heures d'ensemencement.

4° *Bacille de Klebs-Löffler.*

Le 17 octobre 1907, on ensemence avec du Löffler long 4 tubes de sérum gélatiné A, B, C, D.

Les deux tubes A, B reçoivent en même temps de la fumée contrairement aux tubes C, D, qui servent de témoins. Étuve à 37°, 24 heures.

Le 18 octobre, alors que les tubes C, D ont bien poussé, les tubes A, B, qui ont été soumis à la fumée, ne donnent qu'une strie très mince de colonies. Repiquage des 4 tubes.

Le 19 octobre, sur les tubes A', B', les colonies sont très peu développées par opposition aux tubes C', D', où elles sont très abondantes.

Le même jour, on ensemence 4 tubes de sérum gélatiné a, b, c, d, de Löffler long; étuve à 37°, 24 heures.

Le 20 octobre, alors que le microbe a bien poussé, on insuffle de la fumée de tabac aux tubes a, b; les tubes c, d sont respectés; étuve à 37°, 24 heures.

Le 21 octobre, les tubes témoins c, d sont beaucoup plus riches en colonies que les tubes a, b, soumis à la fumée. Repiquage sur sérum gélatiné.

Le 22 octobre, colonies rares sur les tubes a', b'; abondantes sur les tubes c', d'.

Le bacille de Klebs-Löffler paraît donc être gêné dans son développement par la fumée, mais il semble atténué et non tué.

En résumé, nous pensons que la fumée de tabac entrave plus ou moins la pullulation des microbes, mais ce pouvoir empêchant varie suivant l'espèce considérée: très grande vis-à-vis du streptocoque ou du staphylocoque, cette propriété inhibitrice est beaucoup moins marquée pour le bacille de Klebs-Löffler et le pneumobacille. La fumée agit davantage sur les milieux solides, car dans ce cas, les micro-organismes s'y développent en surface et l'action de la fumée de tabac sur eux en est d'autant favorisée. Par contre, sur bouillon, elle n'exerce guère d'influence.

Au reste, chaque agent pathogène a une sensibilité spéciale au toxique. C'est ainsi que le staphylocoque, le streptocoque ont leur culture compromise par la fumée, que celle-ci exerce son action au moment même de l'ensemencement ou 24 heures après.

Le pneumobacille offre un degré de résistance un peu plus élevé ; sa culture n'est arrêtée que lors d'action immédiate de la fumée. Enfin la virulence du bacille de Loeffler long est seulement atténuée par la fumée, quelles que soient les conditions dans lesquelles la fumée agit.

Ces conclusions sont conformes à la fois aux résultats de Falkenberg, à ceux de Ravicini et d'Arnold. Tous les microbes ont vis-à-vis de la fumée de tabac une susceptibilité particulière.

Frappés de ces faits expérimentaux rapportés par divers auteurs où le tabac sous une forme quelconque avait été regardé comme possédant des propriétés microbicides, nous avons institué une nouvelle série de recherches. Nous avons utilisé dans ce but des préparations fraîches datant de 24 heures, macérations de caporal ordinaire et dissolutions aqueuses de fumée de caporal ordinaire à 20 0/0, des produits ont été stérilisés ; bien que les propriétés bactéricides de ces solutions tiennent, pensons-nous, aux produits volatils qu'elles renferment, les micro-organismes pullulaient rapidement dans les macérations même récentes lorsqu'on utilisait l'eau stérile comme excipient. (C'est ainsi du reste qu'ont été faites les solutions de nicotine dont on verra l'application plus loin, car l'alcaloïde éminemment volatil aurait été détruit par un passage à l'autoclave.)

Voici nos résultats : le mélange à parties égales de bouillon et macération à 20 0/0, de bouillon et dissolution aqueuse de fumée au même taux n'entravent nullement le développement du staphylocoque.

Il en a été de même pour les tubes à pomme de terre où le liquide était remplacé soit par la macération, soit par la dissolution aqueuse. Tous ces tubes repiqués sur bouillon donnèrent un ensemble positif.

Mêmes constatations pour le streptocoque et pour le pneumobacille de Friedländer.

2° Expériences portant sur la valeur microbicide de la nicotine.

Nous avons préparé diverses solutions de nicotine :

Solution A au 1/10.

» B » 1/100.

» C » 1/1.000.

» D » 1/10.000.

» E » 1/100.000.

Chacune de ces solutions a été expérimentée sur une série de 10 tubes renfermant 6 centimètres cubes de bouillonensemencé avec du staphylocoque doré.

Le tube I recevait 1 goutte de la solution considérée.

»	II	»	5	»	»	»
»	III	»	10	»	»	»
»	IV	»	20	»	»	»
»	V	»	30	»	»	»
»	VI	»	40	»	»	»
»	VII	»	50	»	»	»
»	VIII	»	70	»	»	»
»	IX	»	80	»	»	»
»	X	»	100	»	»	»

Les gouttes furent au cours de toutes ces expériences fournies toujours par la même pipette. En outre deux tubes de bouillon pur de tout mélange servaient de témoins.

Tous étaient mis à l'étuve à 37°, 24 heures. Repiquage sur bouillon simple.

La solution E (à 1/100.000) n'eut aucun pouvoir microbicide.

Il en fut de même pour la solution D (à 1/10.000) ; pour la solution C (à 1/1.000) et pour la solution B (à 1/100).

Lors de l'emploi de la solution A, un phénomène se constata : sur les tubes V à X qui avaient reçu de 30 à 100 gouttes, le bouillon était devenu limpide, contrairement à l'aspect que présentaient les tubes I à V, mais à la partie inférieure existait une sorte de dépôt blanchâtre, nuageux sur les bords, assez adhérent pour qu'on puisse incliner les tubes sans que ce dépôt vienne troubler le liquide. Au reste, tous les tubes donnèrent au repiquage des résultats positifs.

Nous avons alors ensemencé 4 tubes de bouillon (6 centimètres cubes de staphylocoque : A, B, C, D.

Le tube A servait de témoin :

Les tubes B, C, D reçurent respectivement I, V, X gouttes de nicotine

pure (l'adjonction de nicotine provoqua momentanément un léger trouble) ; étuve à 37°, 24 heures.

Le tube A (témoin) a poussé abondamment ;

Les tubes B, C, D présentent le précipité caillebotté déjà vu plus haut et un liquide limpide. On ensemence alors sur bouillon le précipité et la partie limpide. Après séjour de 24 heures à l'étuve, aucun de ces tubes n'a poussé.

Nous sommes en droit de conclure que le pouvoir microbicide de la nicotine semble avoir été notablement exagéré puisqu'il a fallu utiliser le produit à l'état de pureté pour arriver à tuer le staphylocoque doré, agent banal des suppurations, de résistance peu grande normalement.

Toutefois ces expériences concernaient un seul corps contenu dans le tabac. Désireux de nous rendre compte de la valeur bactéricide exacte de ce dernier produit, nous avons préparé diverses macérations ou dissolutions de fumée à 20 0 0 dans du bouillon de culture ordinaire. Ces liquides étaient répartis en divers tubes à la dose de 6 centimètres cubes, stérilisés à l'autoclave et ultérieurement ensemencés.

Or, dans ces divers milieux, le staphylocoque doré a continué de se développer. Par contre, la pullulation du pneumobacille a été entravée uniquement dans le bouillon-macération et dans le bouillon-dissolution de fumée.

De toutes ces recherches, on peut tirer que le tabac, sous quelque forme qu'il soit utilisé, n'agit pas d'une semblable façon sur toutes les espèces microbiennes. Certaines d'entre elles y semblent réfractaires, d'autres très sensibles et cette sensibilité est également variable suivant les conditions dans lesquelles sont placés les micro organismes considérés. On ne saurait donc conclure de ces faits que le nombre des microbes diminue dans la cavité buccale du fait que celle-ci est soumise à l'action du tabac (chique, fumée). De même la croyance que l'habitude de la cigarette rend le corps plus résistant aux maladies infectieuses ne repose sur aucun fondement. Pour nous en rendre compte, nous avons inoculé la tuberculose à plusieurs cobayes intoxiqués par le tabac concurremment à des témoins. Or, constamment les témoins eurent

une survie beaucoup plus longue. Nous donnerons ci-dessous l'observation la plus typique (nous avons utilisé une culture atténuée de bacille de Koch pour rendre le fait plus démonstratif).

Cobaye 29, du poids de 810 grammes, reçoit sous la peau le 21 juin 1907 un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal ordinaire à 20 0/0. Les injections sont ainsi poursuivies quotidiennement du 21 juin au 9 août ; elles sont alors interrompues jusqu'au 9 septembre (sauf les 15 et 16 août, 5 et 7 septembre), reprises du 9 septembre 1907 au 19 février 1908 (sauf une interruption du 18 au 28 décembre). L'animal ainsi intoxiqué, après avoir reçu 177 injections en 245 jours fut inoculé à cette date sous la peau de la patte postérieure droite d'un centimètre cube d'une dilution dans le bouillon stérile de culture de bacilles de Koch atténuée ; son poids était alors tombé à 600 grammes. La mort survint le 18 juin.

Cobaye 30, témoin du précédent, du poids de 410 grammes, fut inoculé de tuberculose dans les mêmes conditions le 19 février 1908 ; il mourut seulement le 21 septembre.

Nous avons cité ce fait comme probant ; étant donné le poids peu élevé du cobaye 30, il semblait, toute question d'intoxication mise à part, qu'il dût succomber le premier, ayant reçu la même quantité de bouillon de culture que le cobaye 29 du poids de 600 grammes au moment de l'expérience.

Cette influence fâcheuse exercée par les toxiques sur le développement des infections a été mise récemment en évidence dans une série d'expériences fort intéressantes par Leva (1). Cet auteur traita plusieurs lapins par des injections de nicotine : à la dose de 0 gr. 0015 à 0 gr. 002 par jour (Nic pur de Merck). Quatre d'entre eux servirent de témoins : il injecta à trois autres animaux par voie veineuse une culture de bacilles d'Eberth et évalua après un certain temps par la méthode de Bordet-Gengou la teneur du sérum en anticorps. Or, le sérum des témoins renfermait une proportion d'anticorps beaucoup plus grande que le sérum des intoxiqués. La nicotine semblerait donc, suivant Leva, avoir un

(1) LEVA, Influence qu'exercent certains poisons (alcool, adrénaline, nicotine) sur la production d'immuncorps spécifiques, anal. in *Bull. Institut Pasteur*, p. 684, 1907.

pouvoir inhibiteur sur les cellules qui président à la fabrication des anticorps.

Cette susceptibilité de l'animal soumis à l'empoisonnement par le tabac se retrouve quand on lui inocule non plus une culture quelconque, mais un autre corps toxique. Nous avons dans ce but injecté à plusieurs cobayes de la toxine diphtérique et constamment la mort est survenue plus rapidement chez eux que chez les témoins.

Nous citerons l'observation la plus concluante :

Le **cobaye 28**, du poids de 800 grammes, reçoit le 12 juin 1907 sous la peau du ventre un centimètre cube de dissolution aqueuse de fumée de tabac d'Orient (1^{re} variété). Les injections furent poursuivies du 12 juin au 9 août suspendues jusqu'au 5 septembre et reprises jusqu'au 31 janvier 1908 (sauf une interruption du 18 au 28 décembre), soit 162 injections en 227 jours. Le 31 janvier, à 4 heures et demie du soir, on inocula à cet animal, qui pesait alors 450 grammes, sous la peau un centigramme d'une toxine diphtérique tuant au 1/100 de centimètre cube un cobaye de 300 à 400 grammes en une moyenne de 40 heures.

Concurremment un cobaye témoin (**cobaye 31**), du poids de 410 grammes reçut la même quantité de toxine à la même heure, exactement dans les mêmes conditions.

Alors que le premier succombait dans la nuit du 1^{er} au 2 février entre minuit et 7 heures, le second mourut seulement dans la soirée vers 7 heures du soir.

Ici encore intervient une susceptibilité particulière de l'organisme créée par le tabac, mais cette réceptivité spéciale tient moins à l'état général qu'à l'atteinte du foie plus ou moins profonde. La glande hépatique semble ici n'offrir aucune barrière à la toxine qu'elle devrait combattre. Les examens histologiques en donnent la preuve.

Le **cobaye 28** (intoxiqué) ne présente aucune altération apparente du myocarde; absence de foyers hémorragiques, de dégénérescence scléreuse ou graisseuse.

Par contre, sur les préparations de foie, deux faits dominant : d'une part une congestion de toute la glande extrêmement marquée, distension énorme des capillaires qui ont cédé en quelques points, d'où des nappes hémorragiques situées principalement au voisinage des espaces portes; d'autre part une sclérose très marquée, maxima au niveau de ces espaces non systématisée à l'un des organes de cette zone. De là rayonnent des bandes de

sclérose dissociant les lobules. Quant au parenchyme lui-même, il présente certaines zones claires où les fixateurs osmiques permettent de déceler de la dégénérescence graisseuse.

Le foie du **cobaye 31** (témoin) est extrêmement congestionné et de nombreuses hémorragies sont prélevées en plein parenchyme. On ne constate par contre la trace d'aucun processus de sclérose au niveau des espaces portes. Le parenchyme lui-même en quelques points a pris un aspect trouble; les limites cellulaires sont indistinctes et le protoplasma des divers éléments se confond.

CHAPITRE VI

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES TABACS DÉSINTOXIQUÉS

Frappés des inconvénients multiples auxquels l'usage du tabac expose, de nombreux expérimentateurs ont essayé depuis longtemps de débarrasser le tabac de ses produits toxiques, mais le problème est des plus délicats à résoudre : les manipulations successives qu'on lui fait subir alors lui enlèvent ordinairement, et c'est là un gros échec, la plus grande partie de son arôme. En outre, parmi tous les corps entrant dans la constitution du tabac, il en est de plus ou moins dangereux, mais les auteurs diffèrent encore sur ce point. De là une série de procédés ayant pour but de désintoxiquer le produit d'un de ses composants en négligeant totalement la nocivité des autres. Nous allons rapidement exposer ces méthodes de désintoxication.

§ 1. — Procédés de désintoxication.

Désireux d'enlever toute toxicité au tabac, différents auteurs ont cherché, les uns à modifier sa composition, d'autres se sont efforcés de soustraire à la fumée provenant de sa combustion la plupart des produits dangereux pour l'organisme.

L'idée de supprimer la nocivité de la fumée n'est pas récente comme le prouve le vieil usage des porte-cigares et porte-cigarettes ; la nicotine et les divers composés empyreumatiques s'y déposent avec d'autant plus de facilité que le corps interposé entre la bouche du fumeur et le tabac est plus long. Il en est de même pour la pipe et l'on sait en particulier le danger de la pipe à tuyau court. De là encore l'habitude d'interposer sur le trajet de la fumée un corps poreux comme de la porcelaine où la nicotine s'accumulerait. En Orient, où la pratique du tabac est si

répandue, on emploie un procédé différent : la fumée barbote dans de l'eau et y perd ainsi plus ou moins ses dangereuses propriétés : c'est le principe du narghileh qui atténue évidemment l'intoxication.

En Europe à la suite de recherches chimiques contemporaines, certains auteurs ont préconisé la filtration de la fumée à travers une substance destinée à fixer la nicotine. Tel est le procédé de Glazé (1) basé sur la propriété qu'a l'alcaloïde d'être précipité par le tanin : il consiste à placer dans le porte-cigarettes un tampon d'ouate imprégné d'une solution de tanin.

Tout récemment Thoms (2) indiquait après Pontag qu'il était possible de retenir sur une matière filamenteuse absorbante les divers produits empyreumatiques de la fumée de tabac. Dans une série d'expériences, il a ainsi fait passer successivement de la fumée sur de l'amiante, ou du charbon de bois imprégné d'acide sulfurique, phosphorique, citrique, salicylique, tartrique, mais déclare que le but est, par cette méthode, imparfaitement atteint : elle serait même suivant lui dangereuse par les nouveaux corps qu'elle mettrait en liberté et occasionnerait enfin chez le fumeur une sécheresse de la gorge fort pénible. Il vante par contre les bons effets retirés de l'emploi d'une substance filamenteuse imprégnée de sels de fer interposée sur le trajet de la fumée. Ses recherches concluent nettement à une diminution de toxicité du tabac ainsi consommé : l'acide cyanhydrique notamment, la moitié de la nicotine et de ses produits de décomposition, dont l'ammoniaque, demeureraient fixés sur les sels de fer. Nous n'avons pas l'expérience de ce procédé que recommande M. Rénon (3).

Récemment, M. Droit (4) faisait remarquer que si la fumée de tabac passait sur un corps susceptible d'exercer une action catalytique (c'est-à-dire en l'espèce une substance capable de faire naître l'oxydation), il y avait production de formol par transfor-

(1) ID PRIEUR, *Le tabac et l'appareil vasculaire*, th. Paris, 1905.

(2) THOMS, Versuche zur Entgiftung des Tabakrauches, *Chemiker Zeitung*, 2 janvier 1904.

(3) RÉNON, *Conférences pratiques sur les maladies du cœur et des poumons*, p. 147.

(4) DROIT, *La nicotine et les composés aldéhydiques*, th. Paris, 1907.

mation de la nicotine en même temps que la quantité de celle-ci ainsi que le liquide de condensation baissaient dans de notables proportions. S'inspirant de ses recherches, M. Jeantet a interposé sur le trajet de la fumée un charbon de cornue dont les pores ont été imprégnés de platine et de palladium. Nous n'avons aucune expérience de ces procédés.

D'autres chimistes ont essayé de désintoxiquer le tabac directement. La technique applicable a d'abord consisté dans le lavage du tabac dans l'eau (Monin) (1) ; celle-ci soustrait ainsi une assez grande quantité de nicotine. Pour favoriser cette extraction, les expérimentateurs ont ajouté, les uns de l'ammoniaque (Monin) ; d'autres ont fait de véritables infusions de tabac dans du café, du thé (procédé russe) riches en tanin ; d'où production de tannate de nicotine insoluble et de plus imprégnation par la caféine, antidote de l'intoxication si l'on en croit les anciens auteurs et tout récemment Héricourt (2). La technique est la suivante : on laisse infuser le tabac dans du café noir très chaud pendant une vingtaine de minutes (1/2 livre de café) par livre de tabac, puis on le lave à l'eau bouillante ; on l'exprime et on le fait sécher à l'air. Nous n'avons aucune expérience de cette méthode.

Les Allemands ont essayé de dénicotiner leur tabac par la volatilisation de la nicotine, en faisant passer sur le produit un courant de vapeur d'eau chaude. Ce procédé qui est dû à Kissling est en réalité presque complètement inefficace : la vapeur entraîne la nicotine libre due à la fermentation, mais ne peut décomposer les sels de l'alcaloïde. Comme l'indique de Varigny, ces sels persistent dans les feuilles sans aucune modification, prêts à être décomposés lors de la combustion et à pénétrer dans l'organisme. Enfin, tout l'arome disparaît.

Une autre technique a été utilisée encore par Wendt. Elle est basée sur la précipitation de la nicotine par le tanin. On arrose donc le tabac d'une solution de tanin et pour compléter l'opération, on verse dessus de l'origan sauvage qui, outre sa richesse propre en tanin, améliorerait l'arome du tabac. Telle est la méthode suivant laquelle sont fabriqués les produits dits « Nikotin-

(1) In Th. PRIEUR, *loc. cit.*

(2) HÉRICOURT, *Les frontières de la maladie*, p. 108.

frei ». Plusieurs reproches peuvent être adressés à ce procédé : il est souvent incomplet d'abord, la proportion de tanin étant insuffisante pour précipiter la nicotine en totalité. De plus, les sels de l'alcaloïde ont été simplement transformés en sels insolubles et lors de la combustion du cigare, celle-ci décompose le tannate comme les autres sels, d'où mise en liberté de nicotine qui pénétrerait dans l'organisme.

Cramer (1), qui a expérimenté en particulier l'influence de ces cigares de Wendt sur la digestion, conclut nettement que « ces cigares ne diffèrent en rien quant à leurs effets sur la digestion du blanc d'œuf ; il semble même qu'ils la rendraient plus difficile encore ». En revanche Bardet (2) affirme que ces produits sont excellents et n'ont en particulier presque aucun retentissement sur le cœur.

Depuis quelques années, les manufactures françaises de tabac ont mis en vente certains produits dits caporal doux de la Régie. Nous ignorons exactement les diverses manipulations par lesquelles ce tabac passe, mais d'après les renseignements recueillis, la technique suivie serait des plus simples : elle consisterait en lavage du tabac dans de l'eau salée. On dénicotinise ainsi le tabac jusqu'à un certain point, car de l'avis des ingénieurs de l'Etat, il est nécessaire de laisser quelque peu la nicotine dans le produit manufacturé pour satisfaire au minimum l'odorat du consommateur. Nous avons pratiqué toute une série de recherches sur ce tabac ; nous les rapporterons plus loin.

L'Etat autrichien met dans le commerce des tabacs dénicotinisés dont nous n'avons aucune expérience personnelle. Bamberger (3) et Clark (4) prétendent qu'on abaisse la teneur de ces tabacs en nicotine en les traitant par la potasse et la chaux. Bamberger ajoute que les industriels emploient du tabac de Virginie ou certains tabacs de la Havane naturellement pauvres en

(1) CRAMER, *loc. cit.*

(2) BARDET, *Répertoire de pharmacie*, avril 1902.

(3) BAMBERGER, L'hygiène du fumeur, *Münch. med. Wochens.*, 1904, p. 1345.

(4) CLARK, *loc. cit.*

nicotine (200 au lieu du tabac ordinaire qui en contient 7 à 800). D'après l'auteur précité, les résultats seraient les mêmes.

Il nous reste à exposer la désintoxication et la dénicotinisaison du tabac suivant la méthode du Dr Parant (1) (de Genève). Ce procédé a été exposé dans plusieurs mémoires (2) et nous l'avons expérimenté à différentes reprises. Nous donnons ci-dessous la technique de M. Parant.

I. — On comprime au moyen d'une presse 500 grammes de tabac bien divisé et on l'arrose de 250 grammes d'une eau alcalinisée ; on laisse la macération se poursuivre deux heures et on exprime le jus obtenu. Deux ou trois heures après, on pratique un second lavage avec 250 grammes d'eau et à l'aide de la presse on retire un nouveau jus.

II. — On verse alors sur le tabac comprimé une légère quantité de teinture aromatique. Cette teinture « contient un certain nombre de produits : théobromine, caféine, etc..., qui passent avec juste raison pour être les antidotes de la nicotine et des produits aromatiques, thymol, terpinol, etc... »

III. — On traite le jus obtenu dans la première manipulation par une solution de tanin et l'on précipite ainsi non seulement la nicotine, mais encore la nicotianine, la nicotinine, la nicotelline et d'une manière générale tous les alcaloïdes récemment découverts par Pictet (3).

IV. — Après filtration, on verse le liquide sur le tabac et on l'y laisse séjourner durant 5 à 6 heures.

V. — Il ne reste plus qu'à sécher le tabac en évitant toutefois un séchage trop rapide à la chaleur solaire ou artificielle, car les substances aromatiques se volatiliseront.

En résumé, le procédé Parant consiste à enlever du tabac la plus grande partie de sa nicotine et les alcaloïdes voisins par le

(1) PARANT, *Le tabac rendu inoffensif*, Impr. Rubat du Mérac, Lons-le-Saulnier.

(2) PRIEUR, *loc. cit.* ; AMOUROUX, *Etude expérimentale sur l'athérome tabagique*, th. Toulouse, 1906.

(3) PICTET, Recherches sur les alcaloïdes du tabac ; Conférence à la Société chimique de Paris, *Bull. de la Soc. chim. de Paris*, t. XXXV, 3^e série ; Mémoires, 1906, p. 4.

tanin, et à lui restituer, lorsqu'il est épuré, toutes les substances nécessaires à l'arome du produit. Que faut-il penser de cette technique ? Elle nous paraît la meilleure de toutes les méthodes exposées jusqu'ici en vue de la désintoxication du tabac. Mais l'expérimentation entre nos mains nous a démontré toutefois que si la nocuité de ce produit est inférieure à celle du caporal ordinaire, elle n'en existe pas moins. Nous relatons plus loin des expériences et des examens histologiques qui nous semblent fort probants à cet égard.

§ 2. — Nos recherches expérimentales sur les tabacs dits désintoxiqués.

Peu de recherches ont été faites touchant la toxicité exacte des tabacs dits dénicotinisés. En dehors de Bamberger, Cramer en Allemagne, nous ne connaissons guère en France à ce sujet que les travaux de Lesieur (1) et de Ball (2) ; encore concernent-ils spécialement la question de l'athérome.

Nos expériences portent sur 15 lapins, 3 cobayes et 4 souris. En outre, nous avons utilisé plus spécialement 9 lapins pour établir l'équivalent toxique des différents produits expérimentés. Nous avons porté nos études sur le tabac caporal doux dénicotinisé de la Régie française et le tabac préparé suivant le procédé du Dr Parant (2 variétés : genre Havane et genre Orient). Ces tabacs ont été administrés aux animaux sous forme de macérations, de dissolutions aqueuses de fumée par voie sous cutanée, veineuse ou œsophagienne suivant la technique exposée au début de ce Mémoire.

Tout d'abord nous avons essayé d'établir la valeur toxique des deux tabacs comparativement à celle du tabac caporal ordinaire :

Lapin 44, du poids de 2.400 grammes, reçoit le 21 octobre dans la veine marginale de l'oreille une injection d'un centimètre cube et demi d'une ma-

(1) LESIEUR, *loc. cit.*

(2) BALL, *loc. cit.*

cération de tabac caporal doux dénicotinisé à 10 0/0 datant de 24 heures. Des convulsions généralisées aux quatre membres apparaissent aussitôt, mais sont de courte durée. A cinq minutes d'intervalle, une seconde injection de 2 centimètres cubes est pratiquée; l'animal demeure immobile, très dyspnéique durant quelques instants.

Nous avons alors élevé le taux de la macération.

Lapin 39, du poids de 1 760 grammes, reçoit par voie veineuse une injection de trois centimètres cubes de la macération de tabac caporal doux dénicotinisé à 20 0/0. Aussitôt surviennent des convulsions généralisées cloniques et toniques, toutefois moins marquées que chez le lapin soumis à l'intoxication massive par la macération de tabac caporal ordinaire; la dyspnée est très accusée; les convulsions s'arrêtent bientôt, mais l'animal demeure inerte sur le sol et s'efforce vainement de se remettre sur ses pattes étendues en croix. Cet état dure une dizaine de minutes.

Le 2 décembre, quatre jours après l'expérience, l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Lapin 36, du poids de 2.330 grammes, reçoit le 29 novembre 1907 dans la veine marginale de l'oreille 4 centimètres cubes de la même macération de 20 0/0. Aussitôt apparaissent de violentes convulsions d'abord cloniques, puis toniques, opisthotonos très accentués; raideur excessive des membres, dyspnée extrême. Le coma survient rapidement et la mort est manifeste trois minutes après le début de l'expérience.

Lapin 51, du poids de 1.920 grammes, reçoit le 2 décembre 1907 dans la veine marginale de l'oreille un centimètre cube d'une macération de tabac préparé suivant le procédé Parant à 20 0/0 (macération de 24 heures). Des convulsions généralisées surviennent, mais passagères.

Lapin 45, du poids de 1.950 grammes, reçoit le 2 décembre 1907 dans la veine marginale de l'oreille 4 centimètres cubes de la même macération. Aussitôt apparaissent de violentes convulsions généralisées aux quatre membres durant trois minutes. Le corps entre alors en résolution complète pendant une minute, puis l'animal se redresse sur ses quatre pattes, mais il s'affaisse immédiatement sur le sol, les pattes antérieures étendues en croix, les pattes postérieures allongées; il demeure dans cette attitude pendant une demi-heure.

Le 11 décembre, soit 9 jours après l'expérience, il est trouvé mort; son poids n'est plus que de 1.460 grammes.

Lapin 41, du poids de 2.250 grammes, reçoit le 2 décembre 1907 dans la veine marginale de l'oreille 5 centimètres cubes de la même macération. Immédiatement apparaissent des convulsions généralisées cloniques, puis toniques et mort en une demi-minute.

Lapin 40, du poids de 1 795 grammes, reçoit le 2 décembre 1907 par voie veineuse 6 centimètres cubes de la macération : aussitôt surviennent des convulsions et mort en moins d'une demi-minute.

De ces recherches, nous pourrions conclure, ainsi que nous le disions déjà dans une communication faite à la Société de Biologie avec M. Guillaïn (1), qu'il faut environ quatre centimètres cubes de la macération de tabac caporal doux et cinq centimètres cubes de la macération de tabac désintoxiqué par le procédé du Dr Parant (genre Havane) pour amener la mort d'un lapin adulte. Rappelons que l'équivalent toxique de la macération caporal ordinaire est de deux centimètres cubes. Nous voyons donc que les tabacs dits désintoxiqués ont une nocivité plus faible, mais qui néanmoins existe encore.

Poursuivant nos expériences, nous avons soumis plusieurs animaux d'espèce différente à ces tabacs. Parmi ces animaux, les uns ont succombé rapidement ; d'autres au contraire ont résisté un certain temps. Nous avons pu ainsi déterminer l'apparition de lésions dues à l'intoxication par les tabacs désintoxiqués.

Nous donnons ci-dessous sous forme de tableau, le résumé de ces recherches.

(1) GUILLAIN et Gy, Recherches expérimentales sur la toxicité des tabacs dits dénicotinisés, *C. R. Soc. Biol.*, t. LXIII, p. 684. Séance du 14 septembre 1907.

N ^o D'ORDRE	NATURE de L'ANIMAL	VARIÉTÉ DU PRODUIT	TECHNIQUE	Gavages, nombre d'injections ou d'insufflations	Quantité injectée ou nombre d'insufflations.	Purée de l'expérience	OBSERVATIONS
11	Lapin	Macération tabac préparé suivant la méthode Pa- rant de Genève. Havane à 10 0/0	Inj.intra-veineuse	5	1 cc	5	
29	Lapin	Idem	Inj. sous-cutanée	17	1 »	23	
28	Lapin	Idem	Intra-veineuse et sous-cutanée.	4 int.v. 3 s.cut = 7	1 »	12	
34	Lapin	Dissolut. aqueuse de fumée. Tabac caporal à 10 0/0	Gavage de 10 cc.	11 séan- ces	10 »	14	
42	Lapin	Macération tabac caporal doux à 10 0/0.	Gavage de 10 cc.	16 ga age.	10 »	19	
61	Lapin	Macération tabac suivant procédé du Dr Parant, de Genève. Ha- vane à 10 0/0.	Idem	39	10 »	102	
37	Lapin	Dissolut. aqueuse de fumée tabac suivant procédé du Dr Pa ant de Genève Havane à 20 0/0.	Idem	15	10 »	17	
64	Lapin	Macérat. de tabac suivant procédé du Dr Parent de Genève. Orient à 10 0/0.	Inj. sous-cutanées	90	1 »	118	
63	Lapin	Idem	Intra-vein., puis sous-cutanées	90 s.cut. 5 int.v.	1 »	114	
57	Lapin	Macération tabac suivant procédé du Dr Parant de G nève. Havane à 20 0/0.	Inj.intra veineuse puis s.-cutanées	36 int.v. 3 s.cut. = 109	1 »	136	
58	Lapin	Dissolut. aqueuse de fumée tabac caporal doux à 10 0/0	Inj.sous-cutanées.	187	1 »	263	
24	Lapin	Idem	Inj.intra-veineuse et s.-cutanées.	43 int.v. 35 s.cut. = 78	1 »	120	
10	Cobaye	Macération tabac préparé suivant la méthode du Dr Parant de Genève. Havane à 20 0/0.	Inj. sous-cutanées	19	1 »	25	
12	Cobaye	Idem	Inj. sous cutanées	1	1 »	2	
10	Lapin	Macérat. de tabac caporal doux dénicotinisé à 20 0/0.	Inj. intra-veineuse	36	1/2 »	73	

N° D'ORDRE	NATURE de L'ANIMAL	VARIÉTÉ DU PRODUIT	TECHNIQUE	Gavages, nombre d'insufflations ou d'injections.	Quantité injectée ou nombre d'insufflations.	Durée de l'expérience	OBSERVATIONS
9	Cobaye	Macérat. de tabac suivant le pro- cédé du Dr Pa- rant, de Genève. Havane 20 0/0.	Inj. sous-cutanées	37	1 cc	54	
1	Souris	Macérat. de tabac caporal doux à 20 0/0.	Inj. sous-cutanées	3	1/4 »	5	
7	Souris	Dissolut. aqueuse de fumée. Tabac caporal ordin. à 10 0/0.	—	42	1/4 »	118	
4	Souris	Fumée de tabac caporal doux.	Insufflation.	6 séances	2 insuff.	30	
6	Souris	Fumée de tabac préparé suivant le procédé du Dr Parant. Genre Havane.	Idem	16 séances	idem.	51	
20	Lapin	Macérat. de tabac préparé suivant le procédé du Dr Parant de Genève. Havane à 20 0/0.	Inj. intra-veineuse	2	4 cc	6	
31	Lapin	Macérat. de tabac caporal doux dénicotinisé à 20 0/0.	Idem	2	2 ..	22	

Nous rapportons ci-dessous les observations les plus intéressantes de nos sujets en expérience :

Lapin 34, du poids de 1.645 grammes, reçoit le 13 novembre 1907 par voie œsophagienne 10 centimètres cubes de la dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal doux à 20 0/0. Du 13 au 26 novembre, l'animal a ainsi ingéré 110 centimètres cubes de la dissolution. Le gavage a toujours été bien supporté sauf les 19 et 29 novembre où apparurent des convulsions généralisées suivies d'un état comateux, passager le 19 novembre, mortel le 26 novembre.

Courbe de poids : 13 novembre, 1.645 grammes ; 19 novembre, 1.610 grammes ; 26 novembre 1660 gr. (mort).

A l'autopsie les poumons sont très œdématisés, les reins congestionnés, ainsi que le foie qui pèse 102 grammes. Le cœur et l'aorte n'offrent aucune altération intéressante.

L'examen histologique porta sur des fragments d'estomac de myocarde, de foie et de rein.

L'étude de la muqueuse gastrique montre l'existence d'un processus très marqué de gastrite interstitielle ; une infiltration embryonnaire très prononcée se voit autour des culs-de-sac glandulaires et ceux-ci eux-mêmes sont le siège d'une prolifération assez grande de leurs cellules.

Le myocarde apparaît normal : il n'offre aucune trace de dégénérescence graisseuse, aucun foyer hémorragique, aucun point d'infiltration interstitielle ; la structure intime de la fibre cardiaque semble respectée.

Le foie montre des lésions de sclérose jeune, riche en cellules au niveau des espaces portes (espace portite). De ces zones part une traînée de cellules embryonnaires dans les fentes de Kiernan. Le parenchyme lui-même présente des lésions manifestes réparties surtout à la périphérie du lobule au voisinage des espaces portes. Là, les cellules ont subi la dégénérescence vacuolaire ; quelquefois une légère bande de protoplasma persiste soit à la périphérie de la cellule, soit autour du noyau. Celui-ci est fort altéré : parfois il a un aspect clair ; sa membrane d'enveloppe est irrégulière, amincie et contre elle sont appliqués un ou deux grains de chromatine. Parfois même le noyau a disparu et il n'en reste plus que quelques fragments. Notons l'absence d'hémorragies dans l'épaisseur du parenchyme ; par contre, certaines veines portes sont thrombosées et sur quelques-unes d'entre elles le thrombus est en voie d'organisation.

Le rein, à part les lésions habituelles de néphrite tubulaire, signalées à plusieurs reprises au cours de ce travail, offre quelques points intéressants : dans la majeure partie de l'organe, les glomérules sont intacts ; sur quelques-uns, l'espace glomérulaire a disparu ; chez d'autres, la capsule s'est épaissie et sclérosée, et cette sclérose paraît être une émanation du tissu fibreux entourant le vaisseau afférent.

Lapin 42, du poids de 2 055 grammes, reçoit le 13 novembre 1907 par voie œsophagienne 10 centimètres cubes d'une macération de tabac caporal doux dénicotinisé à 10 0/0. Du 13 novembre au 3 décembre, l'animal ingère ainsi 160 centimètres cubes en 21 jours : aucune suite immédiate sauf les 13, 19 et 23 novembre où se montrèrent des convulsions généralisées cloniques, puis toniques avec dyspnée excessive, coma passager auquel succède pendant 10 minutes environ une hypotonie musculaire très marquée : le lapin demeure affaîssi sur le sol, les pattes antérieures en croix les pattes postérieures allongées. Le 3 décembre, l'animal est sacrifié.

Courbe de poids : 13 novembre, 2.035 grammes ; 19 novembre, 1.875 grammes ; 26 novembre, 1.495 grammes ; 3 décembre, 1.330 grammes (mort).

À l'autopsie, le cœur et l'aorte sont sains ainsi que les poumons et les reins. Le foie du poids de 47 grammes est très congestionné.

À l'examen histologique, le foie présente des signes de congestion allant jusqu'à la production d'hémorragies qui ont bouleversé le parenchyme ; le parenchyme lui-même est le siège en certains points de dégénérescence graisseuse, sans localisation précise. Au voisinage de ces zones de dégénérescence, les cellules ont un aspect trouble, leurs limites sont indistinctes

et leur noyau en piknose ou fragmenté. Enfin notons l'existence d'une sclérose riche en fibres, pauvre en cellules, très prononcée, prédominante au niveau des espaces portes (espace portite), d'où elle envoie quelques pointes d'accroissement entre les lobules.

Le rein, outre une congestion extrême, offre les altérations habituelles de néphrite parcellaire portant sur plusieurs tubuli contorti et quelques anses de Henlé ; le reste du parenchyme est d'aspect normal.

Lapin 10, du poids de 1.420 grammes, reçoit le 9 juillet 1907 une injection intra-veineuse d'un demi-centimètre cube d'une macération de tabac caporal doux dénicotinisé à 20 0/0. Aussitôt apparaît un tremblement généralisé, bientôt suivi de chute sur le flanc, convulsions pendant une demiminute. L'animal se remet alors sur ses pattes, mais sa démarche est incertaine, ébrieuse, titubante, sautillante, ataxo-spasmodique. Il retombe alors sur le côté et présente une nouvelle crise convulsive. A cette crise succède un accès de dyspnée très marquée.

Du 10 juillet au 9 août, les injections sont pratiquées quotidiennement à la même dose et par la même voie : elles sont suivies des mêmes effets, mais ceux-ci s'atténuent à la longue. C'est ainsi que le 15 juillet, les convulsions ne se montraient plus, mais l'animal poussait quelques cris ; il avait une démarche saccadée, repoussant brusquement le sol des pattes de derrière comme si elles étaient mues par un ressort. L'accoutumance au poison paraît se faire de plus en plus à mesure que l'intoxication se poursuit.

Du 10 août au 18 septembre, le lapin est mis au repos sauf trois injections intra-veineuses faites les 13, 16 août et 5 septembre.

Le 18 septembre, l'injection intra-veineuse est faite à nouveau ; l'animal n'offre plus guère de réaction sauf une légère asthénie et un accès de dyspnée tout passager.

Le 19 septembre, à la suite de l'injection habituelle faite dans les mêmes conditions et à la même dose à 10 heures et demie du matin surviennent des convulsions généralisées fort violentes durant une minute environ auxquelles succède une parésie momentanée du train postérieur. L'animal est alors placé dans sa cage et y demeure immobile. L'après-midi, vers 4 heures et demie, il présente de nouvelles convulsions généralisées d'une grande intensité, auxquelles fait place une paraplégie persistante.

Les 20 et 21 septembre, la paraplégie persiste. Les injections intra-veineuses sont suivies d'une ébauche de convulsions.

Le 22 septembre, l'animal est trouvé mort dans sa cage.

Courbe de poids : 9 juillet 1907, 1.420 grammes ; 16 juillet, 1.320 grammes ; 23 juillet, 1.435 grammes ; 30 juillet, 1.380 grammes ; 7 août, 1.435 grammes ; 5 septembre, 2.040 grammes ; 18 septembre, 1.980 grammes ; 22 septembre, 1.780 grammes (mort).

A l'autopsie les organes sont sains (cœur, aorte, poumons et reins). Seul le foie est volumineux (114 gr.) et présente à la coupe de petits foyers hémorragiques.

A l'examen histologique, le myocarde est de tous points normal : aucune trace de dégénérescence graisseuse, d'infiltration interstitielle, de foyers hémorragiques ; la fibre musculaire paraît intacte.

Le foie montre l'existence d'une légère sclérose périlobulaire ayant pour point de départ l'espace porte (espace portite diffuse). Les cellules du parenchyme sont le plus souvent d'aspect granuleux avec état piknotique du noyau et par places on retrouve dans l'épaisseur de la glande certains amas de cellules embryonnaires. Les vaisseaux sont dilatés principalement la veine centro-lobulaire et en un point l'on remarque une petite hémorragie due à l'effraction d'un capillaire dans le tissu environnant.

Le rein sur les préparations apparaît très congestionné et offre les lésions des tubuli contorti déjà signalées à maintes reprises ; très légère réaction interstitielle.

Lapin 58, du poids de 1.680 grammes, recoit le 11 juin 1907 une injection sous-cutanée d'un centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal doux dénicotinisé à 10 0/0. Du 11 juin au 9 août, les injections sont faites quotidiennement sans suites immédiates ; elles sont suspendues du 9 août au 5 septembre (sauf les 9, 15 et 16 août), reprises du 5 septembre au 29 novembre. Du 29 novembre au 28 décembre la lapine est laissée au repos : elle met bas deux petits bien portants. Du 28 décembre 1907 au 13 mars 1908 les injections sont reprises. Le 13 mars, l'animal est sacrifié.

Courbe de poids : 11 juin, 1.680 grammes ; 17 juin, 1.570 grammes ; 24 juin, 1.730 grammes ; 1^{er} juillet, 1.570 grammes ; 8 juillet, 1.710 grammes ; 16 juillet, 1.790 grammes ; 23 juillet, 1.920 grammes ; 30 juillet, 1.770 grammes ; 7 août, 1.900 grammes ; 16 août, 1.860 grammes ; 5 septembre, 2.250 grammes ; 17 septembre, 2.120 grammes ; 25 septembre, 2.200 grammes ; 3 octobre, 2.100 grammes ; 10 octobre, 1.980 grammes ; 17 octobre, 2.070 grammes ; 25 octobre, 2.180 grammes ; 5 novembre, 2.160 grammes ; 18 novembre, 2.440 grammes ; 26 novembre, 2.380 grammes ; 30 décembre, 2.335 grammes ; 8 janvier, 2.320 grammes ; 20 janvier, 2.290 grammes ; 30 janvier, 2.450 grammes ; 13 février, 2.210 grammes ; 20 février, 2.330 grammes ; 18 février, 2.320 grammes ; 6 mars, 2.350 grammes ; 13 mars, 2.500 grammes (mort).

A l'autopsie, pratiquée immédiatement, tous les organes paraissent microscopiquement sains (cœur, aorte, poumons). Le rein droit pèse 7 grammes, le rein gauche 6 grammes 50 ; le foie très congestionné est de 120 grammes.

A l'examen histologique, le foie montre l'existence d'une cirrhose annulaire caractéristique, ayant pour point de départ l'espace portite diffuse. Le parenchyme est le siège d'une dégénération graisseuse accusée et en un point on relève la présence d'un foyer de nécrose autour duquel s'est produit une réaction conjonctive très nette ; signalons l'absence habituelle de congestion de la glande.

Le rein, en dehors d'une congestion assez marquée, n'offre guère d'altérations ; la plupart des glomérules et surtout des tubuli sont intacts ainsi que les anses de Henlé. Tout au plus existe-il une légère réaction conjonctive au niveau de quelques glomérules.

La **souris 1** reçoit, le 9 juillet 1907, sous la peau du dos, un quart de centimètre cube d'une macération de tabac caporal doux dénicotinisé à 20 0/0.

A la suite de l'injection, elle demeure tranquille pendant une minute. Subitement l'animal, très dyspnéique, se traîne quand il essaie de marcher : un léger tremblement survient, généralisé ; mais, fait à noter, tous ces accidents mettent plus de temps pour apparaître que chez la souris traitée par la macération de tabac caporal ordinaire dans les mêmes conditions d'expérience.

La souris trotte alors rapidement comme automatiquement, puis tombe brusquement sur le flanc droit et est secouée de convulsions généralisées, mais qui semblent moins intenses qu'avec la macération de tabac caporal ordinaire : cet état dure une minute et demie. L'animal, après quelques efforts infructueux, réussit à se remettre sur ses pattes et trotte « en manège » pendant deux minutes. Fait intéressant, il persiste un léger tremblement, d'abord continu, puis intermittent, les périodes de repos s'allongeant de plus en plus. L'injection pratiquée à 11 heures et demie du matin, tout rentre dans l'ordre seulement à 5 heures du soir.

Le 11 juillet, même injection que l'avant-veille à 11 heures et demie du matin ; répétition des mêmes accidents avec leur succession habituelle, mais le tremblement dure jusqu'à une heure et demie. L'animal tombe alors dans un état semi-comateux, réagissant à peine aux excitations par un léger mouvement de défense. A trois heures et demie le coma persiste encore.

A 6 heures du soir les réactions de la souris sont plus accusées : elle demeure toujours sur le flanc, mais si on la place sur ses pattes, elle reste dans cette position alors que deux heures auparavant ce fait était impossible. Néanmoins, bien qu'il n'existe aucune paralysie comme en font foi les mouvements exécutés dès qu'on touche l'animal, celui-ci ne peut marcher. Le lendemain matin, la souris ne présente plus aucun trouble apparent et trotte régulièrement.

Le 13 juillet, même injection que l'avant-veille ; aussitôt apparaît une crise convulsive d'une violence extrême et la mort survient en moins d'une minute.

La *nécropsie* faite aussitôt démontre l'existence simplement d'œdème pulmonaire ; les autres organes paraissent sains.

L'examen histologique des coupes de rein dénote une congestion extrêmement marquée de l'organe. En dehors des glomérules qui ne participent pas à ces phénomènes, les vaisseaux intertubulaires sont dilatés à leur maximum et parfois rompus ; d'où de petits foyers hémorragiques. Signalons la présence des lésions habituelles de quelques tubuli contorti.

Le foie est surtout le siège d'une congestion très accusée sans qu'on puisse relever dans la glande l'existence de nappes hémorragiques ; la sclérose fait défaut. Les cellules du parenchyme ont un aspect clair et vacuolisé avec condensation de leur noyau.

La **souris 4** subit le 21 août 1907 à deux minutes d'intervalle deux insufflations sous-cutanées de fumée de tabac caporal doux dénicotinisé ; quelques convulsions passagères éclatent après la deuxième insufflation, puis l'animal trotte régulièrement, mais s'arrête tous les 25 centimètres environ. Cette démarche un peu spéciale dure cinq minutes, et l'animal redevient alors immobile. Une troisième insufflation pratiquée cinq minutes après la seconde fait apparaître une dyspnée toute momentanée, mais ne provoque aucune réaction motrice.

Le 24 août, lors des deux premières insufflations, l'animal reste immobile, mais subit un court accès de dyspnée. Cette dyspnée devient extrême après la troisième insufflation ; la souris fléchit alors sur ses pattes et est secouée dans les dix minutes qui suivent par un tremblement régulier, généralisé et assez rapide.

Les 27 août, 17 et 19 septembre, les séances de deux insufflations sont poursuivies et donnent lieu aux mêmes incidents.

Le 21 septembre, lors de la deuxième insufflation, l'animal, après une courte phase de tremblement, tombe dans le coma et meurt en une minute.

La *nécropsie* est faite aussitôt et ne donne lieu à aucune constatation intéressante.

A l'examen histologique, le myocarde paraît sain ; aucune altération n'est relevée (fibre musculaire intacte ; absence d'hémorragies, d'infiltration interstitielle, de dégénérescence graisseuse).

Le foie sur les préparations apparaît surtout dans son ensemble comme étant très congestionné, sans hémorragies intra-parenchymateuses. Les cellules glandulaires elles-mêmes sont les unes plus ou moins vacuolisées ; d'autres ont au contraire un aspect granuleux qui coïncide avec une condensation du noyau. L'emploi de fixateurs osmiques dénote l'existence d'un léger degré de dégénérescence graisseuse.

Le rein offre à l'étude les lésions habituelles des tubuli contorti, mais en dehors de ces altérations qui sont parcellaires, les glomérules sont intacts ainsi que les anses de Henlé ; la dégénérescence graisseuse fait défaut ; tout l'organe est extrêmement congestionné.

La **souris 7** reçoit le 9 juillet 1907 sous la peau du dos un quart de centimètre cube d'une dissolution aqueuse de fumée de tabac caporal doux dénicotinisé à 10 0/0 ; l'injection est suivie d'un accès de dyspnée durant cinq minutes et l'animal demeure immobile pendant une heure environ.

Le 10 juillet, la même injection fait naître les mêmes réactions, mais la dyspnée persiste durant 40 minutes et l'on note une ébauche de tremble-

ment survenant par crises, tremblement beaucoup moins violent que celui observé chez la souris soumise aux injections de macération de tabac dénicotinisé.

Du 10 juillet au 18 août, les injections sont poursuivies tous les deux jours, donnant lieu aux incidents habituels : à signaler l'apparition de convulsions généralisées, mais passagères, le 30 juillet.

Du 18 août au 18 septembre, la souris est mise au repos.

Le 17 septembre, à la suite de l'injection, l'animal commence par trotter rapidement en tressautant durant une demi-minute ; il s'arrête alors, s'affaisse sur le sol et est pris d'un tremblement généralisé pendant une demi-minute, après quoi il demeure inerte quoique non paralysé.

Du 19 septembre au 9 octobre, les injections sont faites en moyenne tous les deux jours. A cette date, la souris met bas quatre petits bien constitués ; on arrête alors l'intoxication jusqu'au 19 octobre ; elle est reprise régulièrement tous les deux jours du 19 octobre au 13 novembre, date à laquelle l'animal est sacrifié.

L'autopsie faite une heure après la mort ne démontre l'existence d'aucune lésion.

A l'examen histologique, le myocarde n'offre aucune modification appréciable dans sa structure.

Le foie est extrêmement congestionné : tous ses vaisseaux sont dilatés à leur maximum, béants et en plusieurs points apparaissent dans l'épaisseur du parenchyme des hémorragies d'étendue variable. L'emploi des fixateurs osmiques met en évidence l'existence d'une dégénérescence graisseuse très accentuée ; aucune trace de sclérose enfin n'est relevée dans toute l'étendue de la coupe.

Le rein offre les lésions déjà signalées dans les observations précédentes. La majeure partie de l'organe paraît saine ; seuls quelques tubuli contorti semblent s'être confondus ; les limites de leurs cellules ont disparu et dans cette masse protoplasmique se trouvent plusieurs noyaux tantôt fragmentés, tantôt condensés et prenant d'une façon intense la matière colorante. En d'autres points, les lésions sont moins accusées et consistent dans la chute de la portion sus-nucléaire de la cellule, dans la lumière du tube les anses de Henlé sont pour la plupart indemnes de toute altération ainsi que les canaux droits. Enfin, aucune trace de sclérose ou d'hémorragie n'est constatée.

Observations des animaux soumis à l'intoxication des tabacs préparés suivant le procédé du D^r Parant (de Genève), genre Havane et genre Orient.

Le cobaye 10, du poids de 460 grammes, reçoit le 26 octobre 1907 sous la peau un centimètre cube d'une macération genre Havane à 20 0/0 ; aucune suite. Du 26 octobre au 26 novembre, les injections sont poursuivies quotidiennement. A cette dernière date, l'animal est trouvé mort.

Courbe de poids : 26 octobre, 460 grammes ; 5 novembre, 405 grammes ; 19 novembre, 345 grammes.

L'autopsie pratiquée immédiatement ne nous révèle rien d'intéressant. Les poumons, le cœur et les reins sont sains apparemment, seul le foie est congestionné.

A l'examen histologique, le foie apparaît très congestionné, mais sans hémorragies intra-parenchymateuses. Au niveau des espaces portes on relève l'existence d'une sclérose jeune, riche en cellules, non systématisée à l'un des organes de cette zone et envoyant quelques pointes d'accroissement entre les lobules. Quant au parenchyme lui-même, les cellules qui le composent ont en certains points l'apparence de tuméfaction trouble et l'emploi des fixateurs osmiques dénote la présence d'une dégénérescence graisseuse assez accusée.

Le rein offre les lésions de quelques tubuli contorti vues plus haut et sur lesquelles nous ne reviendrons pas. Il est de plus congestionné, mais sans hémorragie. Signalons l'absence de sclérose et de dégénérescence graisseuse.

Lapin 28, du poids de 1.720 grammes, reçoit le 29 octobre 1907 par voie veineuse un centimètre cube d'une macération de tabac genre Havane à 10 0/0. A la suite, il demeure immobile, se ramasse sur ses pattes pendant cinq minutes environ, mais ne présente pas de convulsions. Du 30 octobre au 6 novembre, les injections intra-veineuses sont poursuivies. On leur substitue les injections sous-cutanées du 6 au 9 novembre, vu le mauvais état des oreilles. Le 10 novembre, l'animal qui souffrait d'une violente entérite depuis quelques jours est trouvé mort dans sa cage.

Courbe de poids : 29 octobre, 1.720 grammes ; 5 novembre, 1.650 grammes ; 10 novembre, 1.600 grammes (mort).

A l'autopsie, les poumons se montrent congestionnés ainsi que le foie, le cœur et l'aorte sont sains ; les reins pèsent, le gauche 6 gr. 50, le droit 7 grammes et n'offrent aucune lésion apparente.

A l'examen histologique, le foie présente un léger degré de dégénérescence graisseuse, décelée par l'emploi d'un fixateur osmique : toute la glande est extrêmement congestionnée et cette congestion amène la production de nappes hémorragiques intra-parenchymateuses ; aucune trace de sclérose.

Cette congestion se retrouve sur les coupes de rein, mais les hémorragies font défaut ; par contre existent les lésions des tubuli contorti rapportées déjà au cours de plusieurs observations.

Lapin 37, du poids de 1.735 grammes, reçoit le 13 novembre 1907 par voie œsophagienne dix centimètres cubes d'une dissolution aqueuse de tabac genre Havane à 20 0/0 ; aucune suite immédiate. Du 13 au 30 novembre, l'animal ingère ainsi 150 centimètres cubes de la préparation. Ces gavages sont bien tolérés, sauf le 25 novembre où apparaissent des

convulsions généralisées durant une minute et auxquelles succède une asthénie profonde pendant dix minutes. Le 30 novembre, le lapin est sacrifié.

Courbe de poids : 13 novembre, 1.735 grammes ; 19 novembre, 1.550 grammes ; 27 novembre, 1.365 grammes ; 30 novembre, 1.330 grammes (mort).

A l'autopsie, les poumons, les reins, le cœur et l'aorte sont sains, seul le foie, du poids de 43 gr. 50, présente quelques traînées blanchâtres fibreuses de périhépatite et il crie sous le scalpel qui l'entame avec une certaine difficulté relative.

A l'examen histologique, le foie très congestionné est le siège d'une sclérose très nette, riche en fibres, pauvre en cellules, sclérose située au niveau de l'espace porte et intéressant plus particulièrement le canalicule biliaire dont la paroi est quelquefois doublée de volume. De cette zone partent des traînées de cellules embryonnaires dans les fentes de Kiernan voisines. Le parenchyme lui-même renferme un certain nombre de cellules dont le protoplasma a disparu en grande partie et où le noyau est en état de piknose.

Le rein, contrairement aux examens antécédents, ne semble avoir subi aucune altération ; les tubuli contorti notamment, siège de lésions habituelles, sont ici bien conservés ; leurs cellules sont respectées et la bordure en brosse en particulier devient visible. Le seul fait à signaler est un léger degré de congestion de l'organe.

Lapin 11, du poids de 1.475 grammes, reçoit le 11 octobre par voie veineuse un centimètre cube d'une macération genre Havane à 10 0/0 ; l'animal demeure immobile, étend les pattes de derrière pendant cinq minutes comme stupéfié passagèrement par l'intoxication ; les convulsions font défaut.

Le 12 octobre, la même injection est suivie d'une ébauche de convulsions.

Le 13 octobre, la même injection fait naître quelques convulsions toutes passagères, puis l'animal se couche « en lion », reposant sur le ventre, les pattes postérieures allongées. Il est assez dyspnéique et très asthénique durant une minute. Les 14 et 15 octobre les injections donnent lieu aux mêmes incidents.

Le 16 octobre, le lapin est trouvé mort dans sa cage.

L'autopsie révèle l'existence d'une congestion généralisée de tous les viscères ; l'aorte n'offre en particulier aucune altération.

A l'examen histologique, le foie est le siège d'une congestion extrême, les capillaires sont bourrés d'hématies ; ils écrasent les travées hépatiques et leur distension a amené en certains points la production de nappes hémorragiques en plein parenchyme. Les espaces portes sont le siège d'une légère infiltration intéressant indifféremment tous les organes. Enfin, dans toute l'étendue de la coupe, on relève l'existence de zones de nécrose autour desquelles les cellules ont un aspect trouble ; leurs limites sont indistinctes et leur noyau est réduit en fragments épars dans le protoplasma.

L'étude du rein montre des lésions d'ordre divers. Tout l'espace est extrêmement congestionné ; les bouquets glomérulaires sont comme à l'étroit dans leur capsule et les hématies bourrent les capillaires, écrasant ainsi les tubes urinifères interposés entre eux. De place en place, principalement au voisinage des glomérules, on remarque même de petits foyers hémorragiques.

A un plus fort grossissement, le glomérule est sain, simplement congestionné ; l'endothélium de la capsule est intact. Le tube urinifère est surtout atteint au niveau des tubuli contorti. Là, les lésions ont une apparence variable : tantôt l'épithélium est partiellement tombé et il ne reste plus sur la vitrée qu'une masse amorphe où les limites cellulaires sont impossibles à préciser, où se distinguent à peine quelques noyaux ; tantôt même la basale seule demeure ; tantôt enfin existe une fusion complète de plusieurs tubuli entre eux. La chute de l'épithélium se retrouve sur certaines anses de Henlé et en certains points on ne voit plus sur la basale qu'une matière légèrement grenue due à la désintégration du protoplasma des cellules revêtant le canal. Dans les tubes droits enfin, l'épithélium est encore conservé en grande partie, mais dans la lumière du tube on distingue des cylindres hyalins.

Lapin 61, du poids de 1.665 grammes, reçoit le 13 novembre 1907 par voie œsophagienne dix centimètres cubes d'une macération genre Havane à 10 0/0. Du 13 novembre au 4 décembre, les gavages sont pratiqués chaque jour sans incident. Du 4 décembre 1907 au 27 janvier 1908 l'animal est mis au repos. Du 27 janvier au 24 février l'intoxication est reprise quotidiennement. Le 24 février le lapin est sacrifié.

Courbe de poids : 13 novembre, 1.665 grammes, 19 novembre, 1.620 grammes ; 26 novembre, 1.545 grammes ; 5 décembre, 1.340 grammes ; 30 décembre, 1.920 grammes ; 8 janvier, 2.050 grammes ; 20 janvier, 2.000 grammes ; 30 janvier, 2.210 grammes ; 13 février, 2.390 grammes ; 20 février, 2.500 grammes ; 24 février, 2.730 grammes.

Rien d'anormal à l'autopsie, le foie pèse 101 grammes, le rein droit 7 gr. 93, le rein gauche 7 gr. 15 ; le cœur (l'aorte étant coupée à rase), 11 gr. 20.

A l'examen histologique, on constate au niveau de la muqueuse gastrique une infiltration de cellules embryonnaires entre les culs-de-sac glandulaires répondant à un véritable processus de gastrite interstitielle. Dans certains de ces culs-de-sac, les cellules de revêtement ont proliféré mais d'une façon générale, le processus interstitiel est la lésion prédominante.

Le myocarde, en dehors d'une légère congestion hémorragique, n'offre aucune trace de dégénérescence de la fibre musculaire ni de sclérose.

Le foie, quelque peu hyperémié, montre suivant l'espace porte considéré tantôt une infiltration embryonnaire diffuse, tantôt une sclérose plus avancée, riche en fibres, pauvre en cellules. Le parenchyme hépatique est le siège d'une zone de nécrose très accusée en un point, autour duquel le

tissu glandulaire est en voie de dégénérescence : là les cellules sont peu distinctes ; elles forment une masse sombre où se voient à peine quelques noyaux très déformés. En d'autres endroits, les cellules sont complètement vacuolisées ou une faible portion de protoplasma demeure autour du noyau qui est clair, irrégulier, ne renfermant qu'un ou deux grains de chromatine.

L'étude des coupes de rein fait remarquer l'existence d'une congestion extrêmement accusée de tout l'organe et d'une néphrite parcellaire intéressant plusieurs tubuli contorti ; de plus quelques glomerules sont le siège d'une légère réaction con onctive ; le processus scléreux paraissant émaner d'une sclérose de l'artère voisine.

Lapin 57, du poids de 3.835 grammes, reçoit le 27 août 1907 par voie veineuse un centimètre cube d'une macération genre Havane à 20 0/0. Jusqu'au 10 septembre, les injections ont été faites irrégulièrement les 27, 29, 30, 31 août, 1, 5, 7 et 9 septembre. Du 10 septembre au 3 octobre, elles sont pratiquées chaque jour ; à leur suite, sans qu'il n'y ait aucune accoutumance, deux sortes d'accidents ont été notés : tantôt l'animal demeure immobile, une demi minute, puis devient fort dyspnéique, étend les pattes de derrière et paraît hyperesthésié durant une minute. Survient alors une anesthésie profonde persistant encore quand le lapin est placé dans sa cage. Tantôt éclatent aussitôt après l'injection, des convulsions pendant 20 secondes environ ; l'animal se remet sur ses pattes, mais il respire très difficilement et présente une parésie du train postérieur ; il demeure ainsi un certain laps de temps variable suivant les jours. Du 3 octobre au 11 décembre les injections sont faites dans le tissu cellulaire sous-cutané sans conséquences immédiates. Du 11 décembre au 28 décembre, l'animal ne subit que six injections. Du 28 décembre 1907 au 11 janvier 1908, les injections sont faites quotidiennement. Du 11 au 26 janvier, l'animal est mis au repos ; il est sacrifié à cette dernière date.

Courbe de poids : 27 août, 3.835 grammes ; 17 septembre, 3.180 grammes ; 25 septembre, 3.050 grammes ; 10 octobre, 2.800 grammes ; 17 octobre, 2.850 grammes ; 26 octobre, 2.820 grammes ; 6 novembre, 2.960 grammes ; 18 novembre, 3.065 grammes ; 25 novembre, 2.870 grammes ; 3 décembre, 2.705 grammes ; 30 décembre, 3.110 grammes ; 8 janvier, 2.820 grammes ; 20 janvier, 3.335 grammes (mort).

L'autopsie de cet animal présente plusieurs points intéressants, les poumons et le cœur sont sains, mais l'aorte présente à 8 centimètres de son émergence du cœur deux petites plaques d'athérome. Le foie est volumineux, congestionné et offre de la périhépatite légère près de son bord antérieur et sur la partie droite de sa face supérieure. Les reins se décortiquent malaisément et sont très congestionnés (rein droit, 10 gr. ; rein gauche, 9 gr.).

À l'examen histologique, le foie présente les lésions habituellement rencontrées au cours de l'intoxication tabagique chronique : espace portite

diffuse, périangiocholite et sclérose envoyant quelques pointes d'accroissement entre les lobules ; la congestion de la glande est légère, mais les hémorragies font défaut. Les cellules du parenchyme sont quelques-unes granuleuses, mais sur la plupart, le protoplasma est extrêmement raréfié, souvent ne persiste guère qu'autour du noyau, lequel est en état de piknose.

Sur les préparations de rein, on trouve la plupart des glomérules intacts ; quelques-uns seuls ont une légère réaction conjonctive qui semble émaner de la sclérose du vaisseau voisin. Les tubuli contorti ne sont en général pas touchés ; quelques-uns ont les altérations signalées plus haut et cette chute partielle ou totale du protoplasma de la cellule se rencontre encore sur quelques anses de Henlé. Tout l'organe est congestionné et même on constate l'existence d'un petit foyer hémorragique au voisinage de la surface du rein.

Lapin 63, du poids de 1.910 grammes, reçoit le 21 novembre 1907 dans la veine marginale de l'oreille un centimètre cube d'une macération genre Orient à 20 0/0. Cette technique est poursuivie du 21 au 27 novembre ; elle est suivie de convulsions généralisées avec chute sur le côté gauche pendant deux minutes environ. L'animal se remet alors sur ses pattes, mais la démarche est incertaine, ébrieuse, durant une minute. Du 27 novembre 1907 au 16 mars 1908, les injections sont faites chaque jour dans le tissu cellulaire sous-cutané (sauf du 18 au 28 décembre). Le 16 mars le lapin est sacrifié.

Courbe de poids : 21 novembre, 1.910 grammes ; 5 décembre, 1.830 grammes ; 30 décembre, 1.970 grammes ; 8 janvier, 1.750 grammes ; 20 janvier, 1.800 grammes ; 30 janvier, 1.890 grammes ; 13 février, 1.880 grammes ; 20 février, 1.910 grammes ; 28 février, 2.050 grammes ; 6 mars, 1.930 grammes ; 16 mars, 1.870 grammes (mort).

L'autopsie ne révèle aucun fait intéressant.

A l'examen histologique, le foie montre des lésions très grossières et de nature diverse. Toute la glande est extrêmement congestionnée et cette congestion a même amené la formation d'hémorragies intra-parenchymateuses plus ou moins étendues ; parfois elles ont bouleversé la structure du foie, ménageant en certains endroits quelques îlots de parenchyme qui sont en état de dégénérescence granuleuse. En un point, le foyer est de date ancienne et en voie d'organisation. Au niveau des espaces libres existe une sclérose diffuse d'où partent de fins prolongements interlobulaires, disséquant même les cellules hépatiques de la périphérie du lobule. Le parenchyme lui-même, en dehors des zones hémorragiques signalées plus haut est grandement altéré, principalement au voisinage des bandes de sclérose : là les cellules sont presque complètement vacuolisées, leur noyau est ratatiné, condensé, prenant uniformément, d'une manière intense, la matière colorante. D'autres cellules ont, semble-t-il, une surcharge granuleuse des plus accusées.

L'examen des coupes de rein met en évidence, en dehors des lésions habituelles rencontrées au niveau des tubuli contorti, l'existence d'une congestion de tout l'organe et d'une sclérose riche en fibres partant de l'artériole et gagnant les capsules glomérulaires voisines qu'elles épaississent, ainsi que les tubuli contorti qu'elles entourent d'un fin anneau conjonctif.

Lapin 64, du poids de 1.480 grammes, reçoit le 18 novembre 1907 dans le tissu cellulaire sous-cutané un centimètre cube d'une macération Orient à 20 0/0. Du 18 novembre 1907 au 16 mars 1908 ces injections sont poursuivies quotidiennement (sauf du 18 au 28 décembre). Le 16 mars, l'animal est sacrifié.

Courbe de poids : 18 novembre, 1.480 grammes ; 26 novembre, 1.970 grammes ; 5 décembre, 1.690 grammes ; 30 décembre, 1.900 grammes ; 8 janvier, 1.970 grammes ; 20 janvier, 2.070 grammes ; 30 janvier, 2.100 grammes ; 13 février, 2.050 grammes ; 20 février, 2.180 grammes ; 28 février, 2.020 grammes ; 6 mars, 2.220 grammes ; 16 mars, 2.300 grammes.

L'autopsie ne montre aucune lésion apparente ; tous les organes semblent sains. L'aorte en particulier n'est le siège d'aucune altération.

A l'examen histologique, le foie offre à considérer un début de sclérose siégeant au niveau de l'espace porte sans systématisation particulière autour d'un organe de cet espace ? De là part une légère infiltration de même nature entre les lobules. La congestion de la glande fait défaut ainsi que les hémorragies. Ce qui frappe avant tout, c'est l'altération profonde du parenchyme : les cellules hépatiques sont pour la plupart presque complètement vidées de leur protoplasma ; parfois il n'en persiste que des débris autour du noyau qui est condensé, réduit de volume, et uniformément coloré.

Sauf les modifications apportées à la structure de quelques tubuli contorti, de même ordre que celles vues plus haut, le rein dans son ensemble paraît intact ? Aucun fait intéressant n'est à signaler dans l'état des glomérules, des anses de Henlé ou des canaux droits, aucune trace de réaction conjonctive en un point quelconque de la coupe.

La **souris 6** est soumise le 23 août 1907 à une première insufflation sous-cutanée de fumée de tabac genre Havane ; elle demeure immobile une minute. Lors de la deuxième insufflation pratiquée à cinq minutes d'intervalle apparaît une dyspnée assez vive et un tremblement léger. Ce tremblement s'accroît après la troisième insufflation ; il persiste une demi-heure, après quoi l'animal restant sur place ne trotte pas, même si on le pousse.

Les mêmes incidents se reproduisent à la suite de la même technique le 25 août.

Le 27 août, première insufflation : immobilité passagère ; lors de la

deuxième insufflation, l'immobilité persiste. La souris respire fort difficilement et subitement exécute des bonds désordonnés et des sauts d'assez grande hauteur pendant une minute environ. Après la troisième insufflation, à l'immobilité initiale succède un tremblement menu, rapide, bien régulier, durant cinq minutes.

Le 17 septembre, première insufflation : suites habituelles ; deuxième insufflation : après une phase passagère d'immobilité, l'animal a une démarche sautillante, spasmodique, les pattes postérieures étant en hyperextension ; tout le corps est agité de tressautements et ceux-ci font place à un tremblement passager.

Le 18 septembre, première insufflation : suites habituelles ; deuxième insufflation : après une courte période d'immobilité survient le tremblement de plus en plus rapide aboutissant finalement à de véritables convulsions. Ces convulsions sont généralisées, d'une violence extrême et persistent un quart d'heure. La souris tombe alors dans un état subcomateux ; elle ne paraît pas dyspnéique, ses yeux sont clos, ses pattes repliées sous le corps ; à peine ébauche-t-elle un léger mouvement quand on la touche.

Le 20 septembre, on pratiqua deux insufflations ayant le même résultat que précédemment.

Du 25 septembre au 13 octobre, tous les deux jours on procède à une séance de deux insufflations ; mêmes conséquences ; aucune accoutumance au toxique.

Le 13 octobre, la deuxième insufflation fait apparaître des convulsions suivies de mort en quelques secondes.

L'autopsie faite aussitôt ne démontre rien d'anormal.

A l'examen histologique, le foie dans son ensemble apparaît très congestionné, mais sans hémorragies. En certains points se voient quelques amas de cellules embryonnaires ; quelques-uns sont au voisinage d'un vaisseau, d'autres en plein tissu glandulaire. Quant au parenchyme hépatique lui-même, certaines de ses cellules, principalement à la périphérie de la coupe, sont complètement dépourvues de leur protoplasma ; leur noyau est en général fort altéré (piknose ou caryolyse). D'autres sont fortement granuleuses et leur noyau est condensé, parfois réfugié à la périphérie de la cellule ; l'emploi des fixateurs osmiques ne met pas en évidence de dégénérescence graisseuse. Ajoutons que de nombreuses cellules conjonctives en certains points accusent les contours de la cellule hépatique.

Les préparations de rein font reconnaître surtout une congestion extrêmement accusée de l'organe ; les vaisseaux sont dilatés et les capillaires bourrés d'hématies. On n'a à signaler aucune lésion des glomérules, des anses de Henlé ou des canaux droits. Par contre, si beaucoup de tubuli contorti sont intacts, quelques-uns ont les altérations signalées dans plusieurs observations et sur la nature desquelles nous ne reviendrons pas ici. La dégénérescence graisseuse recherchée par les fixateurs osmiques fait défaut.

§ 3. — L'intoxication aiguë par les tabacs dénicotinisés.

De l'étude comparative des symptômes observés chez nos animaux d'espèces différentes, nous pouvons tirer quelques conclusions.

Certains d'entre eux paraissent présenter, tout comme lors des expériences faites avec le tabac caporal ordinaire, une sorte de réceptivité particulière, une prédisposition à l'intoxication. Nous nous sommes déjà étendu sur ce sujet au début de ce Mémoire et nous n'y reviendrons pas ici. Citons simplement quelques exemples : le lapin 11 meurt après 3 injections intra-veineuses de macération ; le cobaye 11 succombe en deux jours à l'administration d'un centimètre cube de la même macération ; c'est encore le cas du lapin 20 (4 cent. cubes intra-veineux en six jours), du lapin 31 (2 cent. cubes intra-veineux en 22 jours). Quelques animaux ont pu montrer même une sorte d'anaphylaxie : tels les lapins 11, 37 et la souris 6. C'est ainsi que le lapin 11 ne présenta des convulsions que dans les jours qui suivirent la première injection de la macération ; le lapin 37 n'offre du 27 août au 3 octobre aucune accoutumance. De même, chez la souris 6, les troubles moteurs d'abord légers s'accroissent avec la répétition des insufflations.

Cette sensibilisation, cette condition particulièrement favorable à l'intoxication ne se retrouvèrent pas chez tous nos animaux. La plupart survécurent un certain temps. Il semble qu'on puisse en pareille circonstance baser un pronostic sur la courbe de poids de l'animal, car tous nos lapins morts rapidement ont constamment présenté un amaigrissement progressif et des plus prononcés. Pour ne citer que deux exemples, le lapin 20 de 1.550 grammes tombe en 7 jours à 1.175 grammes, le lapin 45 de 1.950 grammes à 1.460 grammes en 9 jours. Ce symptôme est d'autant plus net que l'animal est plus jeune (lapin 29). Au contraire, les bêtes dont le poids ne s'abaisse guère ou est sujet à des variations paraissent devoir être plus résistantes.

§ 4. — L'intoxication chronique par les tabacs dénicotinisés.

Nous ne saurions passer en revue les symptômes et les lésions auxquels a donné lieu chez nos animaux l'administration de tabacs dénicotinisés. Ces symptômes et ces lésions ne diffèrent guère d'une façon générale de ceux observés chez le lapin soumis au tabac vulgaire. Quelques points seuls doivent attirer notre attention.

1° L'appareil génital et le tube digestif.

Les produits désintoxiqués paraissent ne pas avoir de retentissement sur l'appareil génito-urinaire : le lapin 38, après avoir reçu en 178 jours une dissolution aqueuse à 10 0/0 de caporal doux met bas deux petits normaux ; la souris 7 met bas quatre petits bien constitués.

Nous avons constaté chez les animaux les mêmes réactions gastro-intestinales que chez les lapins recevant des tabacs vulgaires : même anorexie, même diarrhée, cette dernière des plus inconstantes. Dans un cas, nous avons relevé l'existence chez l'un de nos animaux d'un véritable processus de gastrite intestinale, mais le mode particulier d'intoxication employé (gavage) doit être incriminé dans la genèse de ces besoins de préférence à l'action du tabac lui-même.

2° Le foie.

Chez tous nos sujets en expérience, le foie s'est trouvé altéré et cela d'une façon constante. C'est un point curieux que la dénicotinisation ou la désintoxication n'ait pu amener une diminution de l'atteinte portée au parenchyme hépatique. Quelle que soit l'espèce animale considérée (lapins, cobayes ou souris), nous avons relevé chez tous nos animaux l'existence de lésions en tous points analogues à celles vues au cours de l'intoxication chronique par le tabac ordinaire ; les processus de réaction de l'organe sont les mêmes.

La mort survient-elle quelques jours après le début de l'em-

poisonnement : apparaissent parfois de la dégénérescence graisseuse, mais surtout une congestion extrêmement accusée du foie allant jusqu'à la production d'hémorragies.

La survie de l'animal est-elle au contraire grande ; à côté d'altérations du parenchyme lui-même ne différant nullement de celles vues dans le cours de l'intoxication tabagique vulgaire, le foie présente surtout une réaction conjonctive des plus accusées, désignant encore ici parfois une cirrhose annulaire des plus typiques.

Nous voyons en définitive que les tabacs dits désintoxiqués ont une égale nocuité à l'égard du tissu hépatique.

3° Le rein.

Les mêmes considérations peuvent être faites d'après l'examen des reins de nos animaux : mêmes altérations des tubuli, même intégrité des glomérules ; congestion très accusée parfois de l'organe et quelquefois encore légère réaction conjonctive autour de quelques glomérules. La diminution de toxicité du tabac dénicotinisé ne se montre guère en résumé par l'étude de nos coupes de foie ou de rein.

4° L'appareil respiratoire.

Nous n'avons personnellement pas d'expérience sur le retentissement que peut avoir sur le poumon l'administration quotidienne de produits dénicotinisés. Les lésions que nous avons rencontrées au cours de nos recherches sont banales.

Fleig et de Visme (1), étudiant l'influence de la fumée du tabac dénicotinisé de la Régie française, ont constaté les mêmes phénomènes que ceux qu'ils avaient obtenus par l'emploi des tabacs ordinaires ; l'effet seul de cette fumée était atténué. C'est dire qu'il ne saurait y avoir, à proprement parler, sous ce rapport de différence entre les divers produits livrés à la consommation ; tous ont à peu près semblable nocivité.

(1) FLEIG et DE VISME, *loc. cit.*

5° L'appareil circulatoire.

Nous touchons ici à un point de controverse et qui tire de récentes communications un puissant intérêt pratique pour la clinique humaine. Les expériences si intéressantes d'Adler et Hensel, de Gebrowsky, de Baylac et Amouroux, qui toutes démontrèrent la possibilité d'athérome expérimental sous l'influence du tabac, engagèrent Lesieur (1) à examiner comparativement la valeur athéromigène des tabacs dénicotinisés. Il employa à cet effet le tabac préparé suivant le procédé du Dr Parant sous forme de macérations et d'infusions par voie veineuse ou sous-cutanée et concurremment injecta à des animaux témoins des infusions de scaferlati et de tabac anglais. Alors que chez ces derniers lapins, l'auteur observa des lésions aortiques manifestes, chez les premiers, traités par le tabac désintoxiqué, l'aorte fut trouvée constamment normale malgré 60 injections en trois mois.

Plus récemment Ball (2) soumit deux lapins à l'intoxication de tabac caporal doux de la Régie française sous forme d'infusions à 10 0/0 ; le premier reçut ainsi par voie œsophagienne d'abord dix centimètres cubes de l'infusion pendant la première semaine, quinze centimètres cubes la seconde semaine et enfin vingt centimètres cubes durant cinq jours ; à ce moment la mort survint. Le second animal pendant six jours reçut par la même voie d'abord dix centimètres cubes, dose progressivement élevée à 40 centimètres cubes. Les 14 jours suivants, on fit une injection sous-cutanée quotidienne de deux à quatre centimètres cubes et enfin dans les onze derniers jours, une injection intra-veineuse de 12 à 15 gouttes. Chez ces deux lapins, l'auteur ne constata aucune trace d'athérome.

Nous avons étudié plus haut la question de la valeur athéromigène des tabacs, et nous n'y reviendrons pas ici ; mais l'innocuité des tabacs désintoxiqués nous a semblé plus apparente que réelle. D'une façon générale, nous n'avons pu déterminer qu'exception-

(1) LESIEUR, Tabagisme expérimental et dénicotinisaton, *C. R. Soc. Biol.*, séance du 16 mars, p. 430, t. I, 1907.

(2) BALL, *loc. cit.*

nellement l'apparition chez l'animal de plaques calcaires et précisément l'un des rares lapins ayant présenté des lésions aortiques avait été soumis aux macérations de tabac préparé suivant la technique du Dr Parant. Nous ne pensons pas que cet athérome soit né uniquement sous l'influence de l'intoxication et nous faisons réserves à cet égard. Mais nous croyons que le pouvoir athéromigène du tabac ordinaire a été très exagéré et partant l'innocence des tabacs dénicotinisés.

Tout récemment Lesieur (1) est revenu sur ce sujet à l'aide d'expériences basées sur des macérations de scaferlati ordinaire, de caporal doux, de désintoxiqué Parant sans tanin, de désintoxiqué Parant traité par le tanin : il a montré que la toxicité d'un tabac et particulièrement du tabac de Genève différait dans de grandes proportions. Ces variations sont imputables à la teneur plus ou moins grande du produit en nicotine. Ainsi s'explique la discordance entre ses premiers résultats et les nôtres, la même marque ne contenant pas les mêmes proportions de l'alcaloïde : « Pour éviter toute surprise, ajoute M. Lesieur, chaque variété devrait être mise en vente avec mention de sa teneur en alcaloïde et de l'équivalent toxique correspondant. En somme, nous pensons que c'est donner au fumeur une sécurité trompeuse que de livrer au commerce un produit toxique sous le nom de tabac contenant encore des doses dangereuses de nicotine. » Nous ne pouvons que nous ranger à cette opinion.

Nous avons poursuivi quelques recherches sur l'influence des tabacs désintoxiqués sur le sang ; les examens hématologiques à cet égard ne nous ont révélé aucun fait intéressant au point de vue numération : le chiffre des globules rouges et des globules blancs n'a subi que de légères variations. Par contre, l'étude de la résistance globulaire normale chez le lapin 57 (tabac Parant)

$$R. G. \text{ totale } H_1 = 0,54$$

$$H_2 = 0,48$$

était abaissée chez le lapin 58 (caporal doux).

$$R. G. (\text{procédé Widal}) H_1 = 0,72$$

$$H_2 = 0,62 \text{ } 0,60$$

(1) LESIEUR, Sur la toxicité expérimentale de quelques tabacs (tabacs complets et tabacs dénicotinisés), *C. R. Soc. Biol.*, n° 1, 17 janvier 1908.

Cette hémolyse coïncidait avec une forte proportion d'hématies granuleuses.

6° Le système nerveux.

L'un des rares auteurs qui ait expérimenté la valeur exacte des tabacs dénicotinisés, Lesieur, signale que leur administration à l'animal ne détermine chez lui aucune réaction nerveuse. « Chacune de nos injections de tabac complet, dit-il, était suivie de convulsions épileptiformes, puis de paralysie passagère. En forçant la dose, nous déterminions un état de mal rapidement mortel. Avec le tabac désintoxiqué aucun symptôme anormal quels que soient l'animal inoculé et la voie d'absorption choisie. »

Nous ne pouvons souscrire à cette affirmation. Nous avons au contraire constaté dans l'immense majorité des cas sinon toujours que l'injection intra veineuse de produits Parant ou de caporal doux faisait naître chez le lapin des phénomènes nerveux plus ou moins marqués. L'insufflation sous-cutanée de fumée détermine de même chez la souris de l'hyperesthésie, du tremblement, parfois des convulsions. Sans aller jusqu'à dire que les troubles nerveux sont d'une intensité égale à ceux observés chez les animaux soumis au tabac ordinaire, nous pensons que l'usage des produits dénicotinisés offre un retentissement marqué sur le névraxe. Il est facile de s'en rendre compte en lisant les observations de nos animaux.

7° Etat général.

Nous serons bref sur l'influence des tabacs dénicotinisés sur l'état général. Nous avons déjà vu plus haut que l'intoxication aiguë provoquait un amaigrissement fort rapide et qu'on pouvait de l'étude du poids du lapin tirer un pronostic sur sa résistance à l'empoisonnement.

Si l'animal résiste, on constate de même chez lui, mais non d'une façon constante, de l'amaigrissement. Quelquefois la baisse de poids est continue ; parfois elle s'atténue à la longue (lapin 10) et souvent le corps reprend son volume normal dès que l'intoxication est suspendue (lapin 10). Chez d'autres animaux au contraire l'état général semble peu touché ; loin de maigrir, ils

augmentent de poids — tels les lapins 61 et 64 — ou du moins la courbe de poids subit chez eux des fluctuations plus ou moins grandes (lapin 63).

Si donc, en résumé, l'animal maigrit généralement sous l'influence du tabac dénicotinisé, le fait est inconstant.

De tout ce qui précède résulte pour nous la conviction, contrairement à Vitoux (1), que les tabacs dénicotinisés n'offrent pas à l'homme en puissance d'accidents toxiques une sécurité absolue, mais bien au contraire un véritable danger vu leur fausse réputation d'innocuité. Nous pensons qu'ils doivent être proscrits particulièrement aux cardiaques et aux hépatiques, aux gastropathes et aux nerveux. Toutefois, leur nocivité étant quelque peu amoindrie, il sera toujours préférable de recommander leur usage très modéré au fumeur invétéré qui ne voudra pas renoncer à sa funeste habitude. Ainsi consommé, il aura sur l'organisme une influence sans doute encore néfaste, mais légèrement atténuée. Ainsi s'expliquent les faits rapportés par M. Hirtz (2) d'individus sujets naguère à l'*angor pectoris* ou à la migraine ophtalmique et chez lesquels ces accidents ne reparurent plus après substitution de tabac dénicotinisé au tabac vulgaire.

(1) VITOUX, Le tabac dénicotinisé, *Soc. méd.*, 3 juillet 1907, n° 53, p. 426.

(2) In *Bull. et Mem. Soc. méd. hôp. Paris*, 25 juin 1908, p. 967.

CHAPITRE VII

TOXICITÉ DES TABACS D'ORIENT

Nous ne nous étendrons pas sur la toxicité expérimentale des tabacs d'Orient comparée à celle de la Régie française. A doses massives, les symptômes présentés par l'animal sont à peu près les mêmes dans les deux cas. Notons toutefois, lorsque l'empoisonnement est poursuivi avec les tabacs importés d'Egypte, la prédominance de phénomènes de dépression, d'asthénie, allant même jusqu'à un état paralytique passager, tous signes se retrouvant lors même que l'expérimentation est de date ancienne.

Nos recherches ont porté sur 19 animaux à savoir : 9 lapins, 6 cobayes, 4 souris. Chacun d'eux a reçu soit :

1° La macération de tabac d'Orient (1^{re} variété) : lapins 14 et 17 ; cobayes 2 et 3 ; souris 10 ;

2° La dissolution aqueuse de tabac d'Orient (1^{re} variété) : lapins 3, 13 et 50 ; cobayes 15, 16 et 28 ;

3° La macération de tabac d'Orient (2^e variété) : lapin 49 et souris 11 ;

4° La dissolution aqueuse de tabac d'Orient (2^e variété) : lapin 7 ;

5° La dissolution aqueuse de tabac d'Orient français : lapin 16 ;

6° La dissolution aqueuse de tabac russe : lapin 8 ;

7° Des insufflations de fumée de tabac d'Orient (2^e variété) : souris 3 ;

8° Des insufflations de fumée de tabac d'Orient français : cobaye 6 et souris 20.

Nous prions le lecteur de se reporter aux observations détaillées de tous ces animaux telles qu'elles ont été données au début de l'intoxication chronique. Au reste, que celle-ci soit déterminée par le tabac ordinaire de la Régie française ou par les tabacs orientaux, on ne trouve guère de différences dans les lésions

produites chez le lapin, le cobaye ou la souris. Le foie et le rein en particulier nous ont paru également altérés; l'état général fut profondément touché, ainsi que le démontre l'étude des courbes de poids. Mais notre attention fut surtout attirée sur les réactions nerveuses qui furent constantes. Nous n'avons pas ici en vue les convulsions auxquelles donnent lieu le toxique administré par voie veineuse, mais bien les symptômes qui résultaient de l'introduction de ce même toxique par la voie sous-cutanée. Nous avons toujours remarqué chez nos divers animaux un état spécial d'asthénie très prononcée. Il semble que les tabacs d'Orient aient sur eux un pouvoir stupéfiant et pour en donner un exemple, les lapins à la suite de leur injection demeuraient souvent une demi-heure sur place, se refusant à trotter bien qu'ils n'aient aucune paralysie. Très fréquemment cet état de stupeur persistait encore deux ou trois heures alors que l'animal était reporté dans sa cage et sa torpeur faisait un contraste étrange avec l'attitude habituelle des autres lapins.

Nous basant sur une opinion très accréditée qui veut que les tabacs d'Orient renferment de l'opium, nous avons essayé à deux reprises de mettre sa présence en évidence dans deux produits différents, mais sans aucun succès (1). Néanmoins de ces recherches négatives on ne saurait affirmer l'absence d'opium dans tous les tabacs du Levant, car la préparation de chacun d'eux est tenue secrète et varie suivant la marque. Force nous est de constater le fait sans en pouvoir donner l'explication.

(1) Ces recherches ont été exposées dans l'introduction de ce travail, lors de l'étude de la composition du tabac.

DEUXIÈME PARTIE

L'INTOXICATION TABAGIQUE CHEZ L'HOMME

Les troubles qu'occasionne chez l'homme l'abus du tabac sont connus de tous. Néanmoins, ils n'ont guère fait l'objet d'une étude sérieuse. Si nous en exceptons quelques monographies, les traités et les dictionnaires classiques s'étendent peu sur cette question. Aussi avons-nous pensé, à la faveur de nos recherches expérimentales, pouvoir reprendre avec fruit l'histoire détaillée de cette intoxication en l'appuyant d'observations personnelles.

Le tabac détermine chez l'homme, suivant la quantité consommée, suivant aussi certaines causes prédisposantes purement individuelles, deux grandes variétés d'accidents, les uns aigus, les autres chroniques.

Toutefois cette division est quelque peu schématique. On a en effet coutume de ranger dans les accidents aigus les cas d'empoisonnement paraissant graves, sinon même devant être mortels. Rompant avec les classiques sur ce point, nous pensons que les accidents passagers qui se montrent chez les jeunes fumeurs après leurs premiers essais rentrent également dans le cadre de l'intoxication aiguë. En revanche, certains tabagiques chroniques peuvent, à la faveur d'excès, éprouver une aggravation de phénomènes morbides précédemment notés, qui constituent ainsi une véritable poussée aiguë — une sorte de paroxysme au cours d'une intoxication chronique. Ces réserves étant faites, exposons d'abord les symptômes de l'intoxication aiguë.

CHAPITRE PREMIER

INTOXICATION AIGUE PAR LE TABAC

L'histoire médicale est remplie d'observations démontrant la nocivité du tabac. Si les cas d'intoxication aiguë sont aujourd'hui plus rares, il faut en voir la cause, non pas dans la connaissance que le public a des dangers du nicotisme, mais dans la suppression du produit en thérapeutique courante. On utilisait en effet autrefois la « nicotiane », suivant le nom de l'époque, dans différentes affections, et la découverte de Jean Nicot, l'herbe à la reine ou angoulmoisine ou herbe du prier, avait été saluée au début comme une panacée universelle. De là son emploi dans le tétanos (Anderson, Jackson), l'épilepsie (Page), les névralgies, certaines paralysies (Zwinger, Fischer, Pavesi), l'empoisonnement par la strychnine (Haughton), la hernie étranglée (1), l'helminthiase, la constipation (Trousseau) (2), la colique de plomb, la dysenterie, soit à l'aide de lavements, soit directement par l'appareil de Richter, dans les épistaxis, les hémoptysies, l'asphyxie, en particulier l'asphyxie par immersion, la coqueluche, l'asthme, la rétention d'urine (Fowler), la goutte (Hénard), l'obésité et certaines épidémies, enfin dans certains catarrhes de la trompe d'Eustache, etc... ; nous en passons.

On comprend dès lors, étant donné la brutalité du toxique, combien fréquents devraient être les empoisonnements. De là toutes ces observations que rapportent tous les livres médicaux, celle de contrebandiers morts après avoir recouvert leur corps

(1) Récemment Torresi a utilisé le tabac en infusion très chaude dans le cas de paralysie intestinale et a, dit-il, obtenu des succès (Voy. Torresi, L'emploi du tabac contre la paralysie intestinale, *Gazz. Degli. osped. et delle cliniche*, 8 mai 1904).

(2) Trousseau, in *Clin. de l'Hôtel-Dieu*, recommande l'usage de la cigarette à jeun en cas de constipation.

de feuilles de tabac (NAmias) (1) ; d'individus endormis dans une pièce où étaient placés des ballots de tabac et mourant victimes de leur imprudence (Péchohier) ; la légende de la mort du poète Santeuil buvant une macération de tabac. De nos jours, l'intoxication tabagique dans sa forme grave ne se rencontre plus guère, nous en avons vu les raisons plus haut ; le seul empoisonnement contemporain relève de la médecine légale : dans l'affaire de Bocarmé, le criminel fit ingérer de force à sa victime une forte dose de nicotine. Les recherches de Stas permirent de retrouver l'alcaloïde et de dévoiler la nature du toxique employé par le coupable. Les rares cas résultent d'une tentative de suicide ou d'un essai de thérapeutique tombée en désuétude, mais encore utilisée par certains médecins étrangers.

Le pouvoir toxique du tabac chez l'homme est variable suivant les chiffres donnés par différents auteurs. Pour Ogier (2), la mort survient avec une infusion de 15 à 30 grammes de tabac pris en lavement. Richardière (3) fait remarquer que la dose toxique du tabac est mal établie en ce qui concerne l'homme, et il indique une moyenne de 30 à 40 grammes de tabac, que celui-ci soit administré par la bouche ou par le rectum. Lewin et Pouchet (4) ne précisent pas (2 grammes de tabac à priser, 30 grammes de tabac de pipe). Ils citent des cas de mort avec 2 grammes de tabac à fumer, mais pour la produire, il faudrait en moyenne 30 grammes du produit découpé et 12 grammes de décoction. Ces écarts de chiffres, étranges au premier abord, s'expliquent aisément à la réflexion. La toxicité d'un corps varie en raison d'une foule de facteurs : sa composition, son mode de préparation, l'espèce animale à laquelle il est injecté. Bien plus, cette inégalité devant une même dose de poison se voit, pour une espèce donnée, d'un individu à l'autre. On comprend dès lors que tel succombe à une faible quantité de macération de tabac alors que tel autre, comme dans les observations signalées par Torresi, supportent aisément une in-

(1) NAMIAS, *Gaz. Hôp.*, 20 août 1864.

(2) OGIER, *Traité de chimie toxicologique*.

(3) RICHARDIÈRE, article Tabagisme, in *Tr. de Méd.* BOUCHARD et BRISAUD, III, 2^e édition.

(4) LEWIN et POUCHET, *Toxicologie*.

fusion de 25 grammes de feuilles de tabac à fumer pour 1 litre d'eau donnée en lavement. Cet auteur qui fut, semble-t il, particulièrement heureux dans les cas qu'il rapporte, n'accuse que quelques légers accidents d'intolérance (sécheresse de la gorge) avec 30 grammes de feuilles de tabac pour 1 litre d'eau. Ces chiffres nous paraissent fort élevés.

Nous ne reviendrons pas sur la toxicité comparée des principaux corps entrant dans la composition du tabac : nous avons fait cette étude plus haut et nous prions le lecteur de s'y reporter. Il nous paraît cependant intéressant de rapporter ici quelques faits purement cliniques concernant la puissance de la nicotine sur l'homme. Dwazak et Heinrich, dont les expériences sont citées par Planas (1) ont étudié sur eux-mêmes l'action de l'alcaloïde à la dose de 1 milligramme, puis 1/32 et de 1/14 de grains pris dans un drachme d'eau distillée. Ils éprouvèrent d'abord sur la langue une brûlure, une sensation de grattement dans l'arrière-gorge. A plus forte dose, ils ressentirent dans l'œsophage et l'estomac cette même sensation qu'ils comparaient à l'action d'une brosse très rude sur les muqueuses. Aussitôt après se montrèrent des bouffées de chaleur, sans sueurs, bientôt des maux de tête, de la somnolence, des étourdissements ; la vue se troubla ; l'oreille devint dure. Au cours de la respiration devenue difficile, de véritables accès de suffocation apparurent, rappelant par leurs symptômes la dyspnée due à l'introduction d'un corps étranger dans les voies aériennes. Peu à peu la face pâlit, les traits se déformèrent, les extrémités se refroidirent et le corps fut secoué de frissons. Les auteurs ressentirent, 40 minutes après l'ingestion du toxique, un profond sentiment d'asthénie ; à peine ne pouvaient-ils soulever la tête ; un léger soulagement survint à la suite de vomissements ; le ventre se ballonna et bientôt de nombreux gaz furent expulsés en même temps qu'il y eut une abondante émission d'urine. Dans la première moitié de la deuxième heure, chez l'un des expérimentateurs apparurent des vomissements qui furent à leur maximum au bout de quarante minutes et cessèrent environ après une heure. Ses extrémités tremblaient et ce trem-

(1) PLANAS, *Contribution au diagnostic médico-légal de l'empoisonnement par la nicotine et le tabac à fumer*, th. Montpellier, 1891.

blement peu à peu s'étendit à tout le corps. La respiration était très troublée, les inspirations et expirations se suivant rapides et saccadées.

Chez l'autre expérimentateur les signes prédominants furent une grande fatigue musculaire, une dyspnée extrême et dans un cas un violent frisson. Trois heures après l'injection du toxique, l'intensité du phénomène morbide diminua, mais persistèrent de la lourdeur de la tête, un sentiment d'asthénie profonde et de vacuité de l'estomac. Une tasse de thé et un petit pain furent ingérés sans aucun appétit. Quand les auteurs sortirent, leur démarche fut incertaine et à leur domicile ils éprouvèrent une sensation de froid répandue à tout le corps. Les crampes se reproduisirent ; l'urine s'écoula abondamment. Les deux expérimentateurs passèrent la nuit dans l'insomnie et se plaignaient le lendemain matin de fatigue, de céphalée, de somnolence et d'anorexie, mais la nuit suivante un sommeil réparateur les remit complètement sur pied. Signalons quelques constatations faites au cours de cette expérience : chez l'un des auteurs, la sécrétion urinaire augmenta ; chez les deux, la peau se dessécha, le pouls resta stationnaire au début, plus tard il devint plus fréquent et retomba ensuite. Par la suite, apparut une répulsion très prononcée pour le tabac, la simple odeur de fumée faisait éprouver à l'un d'eux un sentiment de malaise et de dégoût.

Le tableau que tracent Wurtz et Richardière de l'empoisonnement par la nicotine se rapproche sensiblement de la description qu'en a donnée Planas d'après les expériences personnelles de Dwazak et Heinrich : si à la dose de quelques milligrammes, la nicotine foudroie l'homme, à doses beaucoup moins élevées, le tableau clinique auquel elle donne lieu rappelle par beaucoup de points l'empoisonnement par le tabac : brûlure dans l'arrière-gorge, crampe gastrique, diarrhée, le pouls irrégulier et petit, défaillances, tremblements, convulsions suivies de paralysie. Au reste, l'intoxication par la nicotine est exceptionnelle. Dans les rares cas où l'autopsie fut faite (affaire Bocariné), on ne retrouva aucune lésion significative. L'alcaloïde fut décelé par la méthode de Stas, car c'est un corps antiputride par excellence ; ainsi que l'a montré Melsens, sa découverte peut se faire longtemps après l'empoisonnement.

L'intoxication aiguë par le tabac provoque une série d'accidents digestifs et nerveux en rapport avec la quantité du produit, avec son mode d'absorption. C'est ainsi que nous pouvons décrire un peu schématiquement plusieurs types cliniques :

Une forme aiguë, mortelle ;

Une forme aiguë, curable.

Enfin, nous devons ranger dans l'intoxication aiguë ces troubles passagers observés chez le fumeur novice à la suite de la première cigarette ou de la première pipe. C'est à tort, suivant nous, qu'on fait rentrer cet accident dans le tabagisme chronique : dans l'immense majorité des cas, le premier essai du fumeur donne lieu à des symptômes bénins et fugaces. Mais il n'en est pas moins vrai que ces symptômes constituent une des variétés cliniques du tabagisme aigu.

L'intoxication tabagique aiguë, curable ou mortelle, résulte ordinairement, en dehors de manœuvres criminelles ou de tentatives de suicide, d'une thérapeutique encore en honneur dans certaines campagnes reculées. Dans la forme aiguë, mortelle, les accidents peuvent se grouper en deux phases : phase digestive, phase nerveuse, suivant la prédominance symptomatique : dans un temps qui s'étend de quelques minutes à un quart d'heure après l'ingestion du toxique, le malade accuse une sensation de striction, de brûlure dans la gorge, l'œsophage et l'estomac. Le creux épigastrique devient douloureux à la pression ; bientôt éclatent des vomissements répétés, très copieux, exagérant encore les souffrances, en même temps que le ventre se ballonne et que surviennent de nombreuses selles diarrhéiques. Tous ces symptômes retentissent déjà à cette période sur le système nerveux : le malade très anxieux s'agite et ne peut tenir en place ; il ressent des vertiges continuels, se plaint d'une céphalée diffuse, d'une acuité extrême ; la face est pâle et les pupilles sont contractées. Rapidement, les phénomènes d'ordre digestif passent au second plan ; le patient, couvert de sueurs froides, demeure inerte comme stupéfié par le poison, souvent anesthésié. Parfois cependant apparaît passagèrement un délire violent et éclate un tremblement ou des convulsions cloniques et toniques souvent fort violentes ; le coma survient, les pupilles se dilatent, la respiration se ralentit

de plus en plus, le pouls, qui était accéléré, hypertendu dans la première période, s'affaiblit et la mort arrive ordinairement par asphyxie, plus rarement par syncope en un temps qui varie d'un quart d'heure à douze et vingt-quatre heures même (1).

Dans l'intoxication aiguë curable, le tableau clinique se résume dans la phase digestive longtemps prolongée de la forme aiguë mortelle : brûlure œsophagienne, vomissements et diarrhée. On observe bien dans ce type clinique quelques symptômes nerveux, tels que les vertiges, la céphalée, la tendance au refroidissement, mais l'intelligence n'est pas touchée et les convulsions font défaut ; le malade tombe dans un sommeil profond d'où il sort très asthénisé avec une migraine atroce. Ajoutons que la convalescence est fort longue et pendant longtemps le malade éprouve de la céphalée et des troubles gastriques persistants. Désormais, il aura une profonde aversion pour le tabac, quelque grand fumeur qu'il ait pu être auparavant.

Nous ne ferons pas ici la physiologie pathologique des symptômes de l'intoxication aiguë chez l'homme, ce point ayant été suffisamment traité lors de l'étude de l'empoisonnement expérimental par le tabac. Point sur lequel nous devons attirer l'attention, l'homme et l'animal réagissent en effet de la même manière : tous deux passent par les mêmes périodes d'excitation et de dépression.

Nous ne nous étendrons pas sur les lésions rencontrées à l'autopsie d'individus morts dans ces conditions, les altérations n'ont rien de caractéristique (quelques suffusions sanguines ou au contraire l'anémie des tissus). Le seul fait remarquable est l'odeur exhalée par les différents viscères, odeur rappelant quelquefois celle du tabac, quelquefois celle du homard conservé, cette dernière tout particulièrement lors d'intoxication par la nicotine. Ajoutons enfin que celle-ci, principe actif du tabac, a une valeur antiputride déjà signalée par Ch. Robin, c'est-à-dire que le cadavre d'un individu empoisonné par le tabac se conserve fort longtemps.

Les observations de mort par ingestion de macération et d'in-

(1) Article Tabac, *Dictionnaire Dechambre*.

fusion de tabac sont heureusement des plus rares. beaucoup plus fréquentes sont celles relatives à une intoxication légère et passagère. Le type en est donné par les symptômes qu'accuse un fumeur novice lors de sa première cigarette. Il éprouve tout d'abord fréquemment une fausse envie d'aller à la garde-robe, bientôt il pâlit, la salive remplit sa bouche, sa face et ses mains sont couvertes de sueurs froides ; les battements du cœur se précipitent, parfois arythmiques, plus souvent le pouls est dur, tendu, secondairement accéléré. En même temps, une céphalée se montre, localisée à la région frontale ; la vue se trouble, les oreilles tintent et un ou deux vomissements apparaissent facilement. Il ne reste de l'intoxication passagère qu'une courbature plus ou moins grande, une asthénie marquée et une lourdeur de la tête qui rend tout travail intellectuel impossible pour le reste de la journée. Parfois les troubles nerveux prédominent, des plus variables, depuis la céphalée, les vertiges, le tremblement jusqu'à la perte passagère de connaissance. D'autres malades accusent surtout des troubles gastro-intestinaux et en particulier une diarrhée d'intensité variable ; d'autres, une dyspnée d'origine toxique, *sine materia*, peut-être à rapprocher de ce fait expérimental que la nicotine injectée sous la peau d'un animal s'élimine principalement par les voies respiratoires.

En résumé, autant de types cliniques qu'il y a de malades, pourrait on dire, chacun réagissant à l'intoxication à sa manière. Ces différences entre tel ou tel patient se rencontrent lors de la seconde tentative de fumer : chez les uns, l'accoutumance est faite ; chez d'autres, les symptômes qu'a fait naître la première cigarette se retrouvent quoique notablement diminués d'intensité ; chez d'autres enfin, l'accoutumance est nulle, la réceptivité au poison aussi grande, et persistera telle lors de tous les essais du jeune fumeur, aussi celui-ci est-il forcé de renoncer au tabac. En revanche, chez certains individus, l'accoutumance est faite d'emblée et la première cigarette ou la première pipe sont fumées sans aucun inconvénient (c'est le cas le plus rare).

Nous rapprocherons de la forme légère d'intoxication aiguë les phénomènes passagers qu'on peut observer dans les manufactures de tabac, particulièrement chez les ouvriers nouvelle-

ment admis. Ces troubles qui ont été signalés par plusieurs médecins se voient principalement lors de l'opération qui consiste à changer de case, tous les trois mois environ, le tabac mis à fermenter (1). En hiver, cette pratique n'a aucun inconvénient. Par contre, en été, elle donne lieu à un dégagement de vapeurs toxiques qui provoquent des nausées et des vomissements. Souvent un séjour à l'air de quelques minutes suffit à dissiper le malaise, mais quelquefois l'intoxication est plus prononcée et l'ouvrier doit cesser son travail pendant un ou deux jours ; son appétit est supprimé, son sommeil nul ou agité, entrecoupé de rêves effrayants. Tous ces symptômes disparaissent rapidement. Francis Jacques (2) avait rapporté anciennement des phénomènes plus durables : toux sèche, vomissements, diarrhée, ptyalisme, palpitations, céphalalgie, vertiges, pouvant persister pendant quinze jours, mais ces faits ne se voient plus guère aujourd'hui avec les progrès de l'hygiène dans les manufactures.

Nous donnons ci dessous plusieurs observations d'intoxication aiguë due au tabac. Nous laisserons de côté les faits de Ramazzini, de Joseph Lanzoni, de Fourcroy, rapportés par Pellet (3), comme étant d'une date ancienne et par suite fort douteux.

Obs. I (résumée), d'après TARDIEU. — Un vigneron, ancien soldat, âgé de 42 ans, fit la gageure de fumer en une après-midi et de suite 25 pipes de tabac, alors qu'habituellement il n'en fumait pas plus de trois ou quatre par jour. Il gagna son pari. Mais au bout de quelques heures, cet homme fut pris d'un étourdissement, il perdit connaissance. Quand il revint à lui, il fut pris de vomissements très violents et continuels. Pendant l'espace de dix-huit mois, les vertiges et une céphalée persistèrent, bien que depuis l'intoxication le malade ait eu une telle aversion pour la fumée de tabac que la vue d'une pipe, déclarait-il, lui faisait mal à la tête.

Obs. II (résumée), d'après *Arch. gén. Méd.*, XXXVIII, in JAUCENT (4). — Un homme fait bouillir 48 grammes de tabac en poudre dans 300 grammes d'eau et prend cette décoction en lavement. Aussitôt il ressent des

(1) Poisons industriels, *Office du travail : ministère du commerce, de l'industrie, des postes et télégraphes*, Impr. Nation., 1901.

(2) FRANCIS JACQUES, *De l'intoxication par le tabac dans les manufactures*, th. Paris, 1881.

(3) PELLET, *Les effets du tabac sur l'organisme*, th. Montpellier, 1897.

(4) JAUCENT, *Le tabac ; étude historique et pathologique*, th. Paris, 1900.

douleurs abdominales violentes (sensation de brûlure lui arrachant des cris); bien qu'il eût rejeté en partie son lavement, les douleurs continuèrent; il fut pris de nausées, de vomissements et de fortes contractions des muscles abdominaux. Après une demi-heure, une vive réaction se manifesta sur le système nerveux: il eut des contractions nerveuses et involontaires générales; la face devint violette et contractée, les yeux fixes et dilatés, le pouls était petit, concentré, intermittent à 45 pulsations, la respiration lente, les extrémités froides. Il tomba bientôt dans la torpeur, de temps en temps quelques mouvements convulsifs se manifestaient; il se réveillait pour vomir puis retombait de suite dans un sommeil profond. Ces accidents se terminèrent par la guérison.

Obs. III (résumée), d'après BOUCHARDAT (1). — A la suite de l'administration d'un lavement fait avec 60 grammes de tabac, les symptômes se succédèrent avec une effroyable rapidité et dans l'ordre suivant: pâleur, stupeur, pupilles dilatées, respiration de plus en plus gênée, intelligence complètement abolie; à cela s'ajoutèrent des tremblements convulsifs, des bras d'abord, des jambes et de tout le corps ensuite, qui allèrent en augmentant pendant six minutes et auxquels succéda un état de prostration extrême. Le coma et la résolution de tous les membres terminèrent l'agonie; en douze minutes tout fut fini, il n'y avait pas eu de vomissements.

Obs. IV, d'après RABUTEAU (2). — On avait donné à une jeune fille un lavement préparé avec 45 grammes de tabac dans une pinte d'eau. Après une demi-heure, cette jeune fille fut prise de défaillance avec nausées et tomba dans un collapsus profond. Le visage était pâle, la peau couverte d'une sueur froide. Elle vomit à plusieurs reprises, eut de légères convulsions et mourut trente-cinq minutes après avoir pris le lavement. A l'autopsie, on trouva le cœur vide et flasque, l'estomac et l'intestin ne présentaient aucune trace d'inflammation ou de rougeur.

Obs. V, d'après TARDIEU (3). — En octobre 1855, un aliéné avala 30 à 40 grammes de tabac; on le plaça de suite dans un bain tiède; il était insensible et sans mouvement, dans la résolution la plus complète; la respiration était faible, le pouls à peine perceptible, les pupilles étaient très contractées. Après une demi-heure, le patient eut des convulsions tétaniques violentes, des évacuations alvines abondantes, qui renfermaient des débris de feuilles de tabac. On se servit de la pompe stomacale, mais on ne produisit aucun soulagement, il y eut néanmoins une légère rémission.

(1) BOUCHARDAT, *Matière médicale*, T. I.

(2) RABUTEAU, *Éléments de toxicologie et de médecine légale*, p. 422.

(3) TARDIEU, *Études sur l'empoisonnement*.

Les pupilles se dilatèrent, les accidents convulsifs revinrent de nouveau, s'accompagnant de vomissements et d'évacuations alvines, muqueuses et sanguinolentes. La raideur tétanique avec trismus se prononça de plus en plus ; le pouls était toujours fréquent, filiforme, presque insensible, les battements cardiaques irréguliers. Les pupilles se contractèrent de nouveau et devinrent insensibles. Ces accidents durèrent environ sept heures et le malade mourut dans une syncope.

On fit l'autopsie quarante heures après la mort ; la rigidité était très prononcée, la moelle et la masse encéphalique étaient congestionnées. Les poumons ne présentaient rien d'anormal. Le foie et les reins étaient congestionnés ; la muqueuse de l'estomac offrait sur toute sa surface de nombreuses taches ecchymotiques. L'intestin était contracté, la muqueuse vivement injectée par place. La vessie était contractée et vide. Le sang était partout noir et fluide.

Obs. VI (résumée), d'après FONSARD (1). — A la suite d'applications externes de feuilles de tabac sur une femme de 50 ans, on observe les phénomènes suivants : nausées, vomissements, hoquets, accès de suffocation, prostration excessive, froid aux extrémités, sueurs visqueuses et froides, pouls lent et intermittent.

Obs. VII (résumée), d'après AUCHÉ (2). — A la suite de deux frictions faites pour tuer des pediculi pubis avec une décoction de 200 grammes de tabac pour 2 litres d'eau, le malade fut pris une demi-heure après de lourdeurs de tête, de nausées, de vertiges, d'obnubilation de la vue, de sueurs froides, de tremblements avec faiblesse des membres, puis de refroidissement des extrémités, de troubles de l'audition, nausées, vomissements, salivation, pouls petit et filiforme. Au bout de 3 heures, sous l'influence du café et des stimulants, les accidents s'amendèrent et le lendemain ils faisaient totalement défaut.

Obs. VIII (résumée), d'après BLEASDALE (3). — L'auteur fut appelé à donner ses soins à un enfant de 2 ans, à qui une sage-femme avait administré un lavement de tabac pour combattre des vers intestinaux, l'enfant était dans le coma ; la respiration à peine perceptible, le pouls était nul ; les pupilles très largement dilatées et ne réagissaient plus à la lumière. Pendant une heure, on pratiqua la respiration artificielle et on fit des irrigations rectales d'eau savonneuse et de cognac. Au bout d'une heure, les vomissements éclatèrent et trois heures plus tard, l'enfant était complètement rétabli.

(1) FONSARD, *Empoisonnement par la nicotine et le tabac*, th. Paris, 1876.

(2) AUCHÉ, Un cas d'intoxication consécutive à l'usage externe du tabac. *Journ. méd. Bordeaux*, 22 mars 1891.

(3) BLEASDALE, Empoisonnement par le tabac chez un enfant. *Brit. Med. Journ.*, 19 mai 1906, p. 1156.

CHAPITRE II

INTOXICATION CHRONIQUE PAR LE TABAC

Alors que l'étude des accidents aigus dus au tabac est relativement facile, les recherches cliniques portant sur les manifestations chroniques du tabagisme, ne laissent pas que d'être fort délicates. En négligeant même la nature du produit employé, la quantité consommée, son mode d'absorption, tous facteurs qui jouent un rôle évident, les difficultés rencontrées se montrent singulièrement plus grandes que chez l'animal. Chez l'homme, en effet, au tabagisme se surajoute une foule d'autres intoxications, soit endogènes, soit exogènes : l'alcoolisme, l'absinthisme ; d'autres infections soit aiguës, soit chroniques : tuberculose, syphilis, etc., d'où des modifications plus ou moins profondes altérant sensiblement la réaction de l'organisme à l'un des poisons incriminés. On ne peut guère, dans ces conditions, faire toujours le point de départ entre ce qui revient à l'intoxication tabagique et à une intoxication ou une infection concomitante. Quelques exemples feront saisir cette complexité : un alcoolique fumeur se plaint de troubles oculaires. Quelle est la part dans les troubles visuels constatés, de l'alcool et quelle est celle du tabac ? Mais ce cas est relativement simple. Un autre homme, alcoolique, fumeur, ancien syphilitique, présente des plaques dites « plaques des fumeurs » ou encore un épithélioma buccal greffé sur une plaque de leucoplasie ; quelle est la part respective de la syphilis, de l'alcool, du tabac, dans la genèse de ces lésions buccales qu'on rencontre si communément ?

Ces faits font concevoir combien difficile est le problème qui se pose si souvent en clinique, combien il est délicat, sinon impossible d'être ferme et précis dans ses conclusions en présence de malades au passé pathologique chargé. Etant donnés plusieurs

malades, chacun fera son intoxication particulière, suivant son hérédité, ses propres antécédents, le genre de ses occupations, l'un sera prédisposé aux troubles dyspeptiques ou cardiaques alors que chez un autre, la circulation et la digestion ne seront pas altérées, mais par contre, ce fumeur accusera de l'amnésie, des céphalées fréquentes, des algies diverses : l'intoxication aura intéressé dans ce cas le système nerveux, véritable *locus minoris resistentiae*, sur cet individu, en raison des surmenages intellectuels auxquels il est soumis. Ces quelques considérations nous montrent combien malaisée est l'étude clinique du tabagisme chronique.

§ 1. — Retentissement de l'intoxication tabagique chronique sur l'appareil génital.

A différentes reprises, le tabac a été accusé de léser les organes génitaux des deux sexes, et si l'on en croyait quelques médecins, il entraverait même le développement des enfants nés de parents intoxiqués.

1° Chez l'homme.

Beaucoup d'auteurs signalent un affaiblissement des désirs sexuels à la suite d'abus du tabac. Quelquefois même existe une frigidité absolue (Seglas, Behier, Cordier, Jacquemart, Bodros). Plusieurs cliniciens ont rapporté des observations des fumeurs voyant leurs facultés génésiques s'affaiblir de jour en jour et celles-ci ne réapparaissaient qu'après la suppression absolue du tabac. Le plus souvent donc cette impuissance qui se montre surtout chez les nerveux est transitoire et disparaît assez rapidement quand la cause est supprimée. Le Juge de Segrays (1) a relevé plusieurs observations dans cet ordre de faits.

Maurice de Fleury a bien analysé le mode d'action du tabac en pareil cas ; « il exagère, dit-il, la préoccupation vénérienne, excite le désir intellectuel, en paralysant la possibilité de satisfaire (2).

(1) LE JUGE DE SEGRAIS, De l'impuissance provoquée par l'abus du tabac, *Arch. gén. de méd.*, 1902, I, p. 385.

(2) In LAURENT, *Le nicotinisme*, Paris, Baillière et fils.

Le tabac agirait donc sur les centres nerveux et non pas sur les nerfs honteux qu'il paralyserait comme le voulait Pécholier.

Nous pensons que l'opinion des auteurs précités, est notablement exagérée. Une étude attentive de l'histoire clinique de leurs malades nous montre en effet que ceux-ci étaient tous des névropathes. Dès lors, nous ne pouvons préciser le rôle exact de l'intoxication. Quant à l'affirmation que l'usage du tabac dès le jeune âge provoquerait une atrophie testiculaire, nous ne saurions l'accepter. Les cas rapportés à cet égard sont déjà anciens et partant douteux. C'est ainsi, pour citer un fait, que l'observation de Clément Lucas (1) est un cas d'infantilisme. Concluons donc que dans la pratique courante, l'usage modéré de la cigarette ou de la pipe ne détermine chez l'homme aucun trouble de fonctions génériques.

2° Chez la femme.

L'intoxication tabagique dans la sphère génitale a une certaine importance et l'ouvrière des fabriques de l'Etat présente très souvent, d'après les anciens hygiénistes, des troubles menstruels ; la grossesse serait fréquemment entravée, l'accouchement serait prématuré. Surviendrait-il même à terme : le nouveau-né serait frappé de débilité en raison même de l'empoisonnement chronique subi par la mère. Tous ces points ont été, il y a quelque vingt ans, l'objet de vives discussions, notamment à la Société de Médecine publique et d'Hygiène professionnelle (2). Les médecins de manufactures se sont divisés en deux camps : les uns se sont prononcés en faveur de la nocivité du tabac, d'autres, au contraire, la nient d'une manière absolue : suivant eux, la préparation de la plante n'aurait aucun retentissement sur la vie génitale.

Ces divergences se montrent déjà quand on étudie l'influence du tabac sur la menstruation. Pour plusieurs auteurs, la manipu-

(1) CLÉMENT LUCAS, Testicules non développés chez un chiqueur de tabac, *Brit. med. Journ.*, 4 novembre 1882, p. 889.

(2) Voy. la discussion engagée à la *Société de Médecine publique et d'Hygiène professionnelle*, des 24 décembre 1879 et 25 février 1880, à laquelle prirent part DELAUNAY, BROUARDEL, THÉVENOT, PERRIN, BOULEY, LABORDE, GOYARD.

lation du tabac provoque une suractivité fonctionnelle de l'utérus, une tendance aux ménorragies (Brochard (1), Lebail), Francis Jacques (2) de même signale que « les règles des ouvrières des Manufactures de l'Etat sont généralement abondantes et reviennent en avance. Elles ont de plus fréquemment une leucorrhée particulière composée d'un liquide blanchâtre, peu épais et peu odorant ». Par contre, Ygonin (3), Piasecki (4), Brouardel n'ont jamais relevé de troubles menstruels chez les femmes placées sous leur surveillance médicale. Sur 489 femmes, dit Piasecki, 41 avaient des troubles menstruels qui ne s'accompagnaient de pertes véritables que chez une seule.

La même différence d'opinion se retrouve lors de l'étude de l'avortement chez les ouvrières des tabacs. *A priori*, le fait n'a rien d'étrange, le tabac étant un poison qui agit plus particulièrement sur la fibre musculaire lisse et la médecine légale signale depuis longtemps l'emploi de ce produit à différentes reprises comme abortif, mais l'arrêt de la grossesse ne fut obtenu en pareil cas qu'au prix d'une intoxication très grave, mettant la vie de la mère en danger. Le point intéressant est de savoir quelle influence la simple préparation des tabacs peut avoir sur la grossesse : pour les uns, elle serait nulle. Piasecki, sur 188 femmes mariées, note que 41 n'avaient pas d'enfant, les autres en avaient 376 dont 14 mort-nés, enfin 28 avaient fait des fausses couches, le nombre total des fausses couches avait été de 47, dont 18 à 7 et 8 mois ; 35 de ces fausses couches étaient survenues sans cause. De même, Ygonin ne relève que 17 avortements ou accouchements avant terme sur 490 femmes. Louis

(1) IN PATTE, *Des différents troubles causés par l'abus du tabac et en particulier des troubles cardiaques*, th. Lyon, 1890.

(2) FRANCIS JACQUES, *loc. cit.*

(3) YGONIN, Quelques mots sur l'usage du tabac et sur l'influence de sa fabrication sur les fonctions physiologiques de l'utérus, *Lyon méd.*, p. 880, p. 397.

(4) PIASECKI, Influence des manufactures de tabac sur la menstruation, la grossesse et sur la santé des nouveau-nés, *Rev. d'hyg. et de police sanitaire*, novembre 1881, III, p. 910, anal. in *Journ. de Méd. et de Chir.*, 1882, p. 270.

Poisson (1) est plus affirmatif : « Sur 110 femmes, dit-il, 68 étaient mariées et 8 d'entre elles (en excluant une syphilitique) ont fait des fausses couches depuis leur entrée à la fabrique. Mais la moitié des 8 femmes pouvaient indiquer la cause de leurs avortements au nombre total de 5. En revanche, chez les 4 autres qui ont eu 13 fausses couches et 14 enfants, la cause des accidents demeure inconnue. » Joire (2), Filippi et tout récemment Mlle Berthe Grimpret (3) se rangent à l'opinion de Poisson.

Par contre, de nombreux hygiénistes admettent depuis longtemps le rôle néfaste du tabac sur la grossesse (Lebail, Bordier, Delaunay, Decaisne, Thevenot, Sarre, Kostial (4), Brochard, Drysdale, Heurtaux, Melier, etc.). Bousquet (5) signale qu'il eut à examiner de jeunes ouvrières des Manufactures : « Toutes se livraient à leur nouvelle profession depuis moins de 8 jours ; celles qui étaient enceintes, ressentirent bientôt des douleurs de reins, qui se terminèrent par l'avortement » De même, Francis Jacques (6) rapporte que 10 femmes ont eu 13 avortements ou accouchements prématurés et plusieurs d'entre elles ne purent jamais mener une grossesse à terme, durant leur séjour à la Manufacture. Jacquemart (7) relève l'avortement dans 45 0/0 des cas, Elienne (8), seulement dans 11, 5 0/0, Rochs (9), de Pradel (10) affirment la fâcheuse influence du tabac sur la gros-

(1) Louis Poisson, Note pour servir à l'étude de la santé des ouvrières dans les manufactures de tabac, *Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég.*, novembre 1881, 3^e série, VI, p. 385.

(2) Joire, Influence des émanations du tabac sur la santé des ouvriers dans les manufactures, *Annales d'hyg. publ. et de méd. lég.*, 3^e série, VII, p. 219, mars 1882.

(3) Mlle Berthe Grimpret, *Influence du tabac sur la grossesse et la santé des nourrissons*, th. Lille, 1906.

(4) In TARNIER et BUDIN, *Tr. des accouchements*, II, p. 33, 1888.

(5) BOUSQUET, *Des causes de l'avortement*, th. Paris, 1872.

(6) FRANCIS JACQUES, *loc. cit.*

(7) JACQUEMART, Du nicotinisme professionnel, *Rev. d'hyg. et de pol. sanit.*, II, p. 900, octobre 1880.

(8) In *La pratique de l'Art des accouchements*, II, p. 36.

(9) ROCHS, Influence du tabac sur les ouvriers des manufactures berlinoises de tabac, *Viertelj. f. gericht. Med. und öff. Saint*, nouv. série supplément du tome L, p. 105, 1889.

(10) DE PRADEL, Les manufactures de tabac ont-elles une influence nocive

sesse. Plus récemment Guido Pieraccini (1) a observé 484 femmes enceintes employées à la Manufacture de Florence et a constaté 15 fois l'avortement, 4 fois la menace d'avortement, 16 fois l'accouchement prématuré, enfin 49 fois l'accouchement à terme.

Dans ces derniers temps, Pla (2) insiste sur la fréquence des troubles utérins chez l'ouvrière des fabriques de l'Etat et Livon (3) relate trois observations : la première concerne une femme qui a eu 14 grossesses ; les 7 premières avant son entrée à la Manufacture réussirent ; des 7 dernières après son entrée, aucune ne put aboutir. Une autre femme eut 10 grossesses sans résultat. La troisième eut 8 grossesses, dont les deux premières seules aboutirent, la femme ayant quitté la Manufacture.

Pour beaucoup de ces auteurs, l'intoxication ne s'arrête pas à l'individu, mais retentit sur sa descendance. Déjà soutenue par Guérin, cette opinion repose sur de nombreuses statistiques. Piasecki, sur 362 naissances, compte 159 enfants morts dans leur première année (les $3/4$ étant au biberon) : 45 de convulsions (les 2/3 étaient élevés au sein maternel) ; 42 de faiblesse congénitale ; 8 de broncho-pneumonie ; 9 de fièvres éruptives ou de croup. Kostial, sur 453 naissances, compte 11 mort-nés, 206 morts dont 110 dans les trois mois qui suivent, 160 dans les six mois et 181 dans la première année. Pour Jacquemart, la mortalité des enfants nourris au sein de leur mère, dépasse de 10 0/0 celle des enfants élevés au biberon. Decaisne, Delaunay, Thevenot, Goyard, ont tracé du nourrisson un tableau très sombre : son teint est terreuse, ses membres grêles et chétifs, son caractère irritable. Souvent après la tétée, il ne dort pas, mais est pris de coliques et même de mouvements convulsifs. Ses selles prennent un aspect

sur la grossesse et sur le produit de la gestation, *Journ. de méd.*, 5 août 1888 ; *Soc. de méd. de Paris*, 12 juillet 1891.

(1) GUIDO PIERACCINI, Contribution à l'étude du tabagisme professionnel chez la femme au point de vue des fonctions reproductrices, *Clinica medica*, 1905, n° 1 ; anal. in *Arch. gén. méd.*, 18 décembre 1905, n° 49, p. 3118.

(2) PLA, Intoxication professionnelle par le tabac, *Languedoc médico-chirurgical*, 1906-1907.

(3) LIVON, Grossesses et avortements chez les femmes employées à la Manufacture de tabac, *Marseille médical*, n° 5, 1907 ; anal. in *Journ. de méd. et de chir. prat.*, 10 mai 1907.

vert de gris. Il supporte très mal la première dentition et résiste peu aux diverses affections de la première enfance. Les risques de mort seraient, d'après Jacques, plus grands lorsque l'enfant est allaité par sa mère : sur 8 enfants ainsi élevés, il a constaté 8 morts.

Ces accidents signalés par des médecins consciencieux existent sans doute, mais on doit dire que les statistiques fournies sont déjà un peu anciennes, elles datent de l'époque où l'hygiène était quelque peu défectueuse. Sans doute, la mère est évidemment prédisposée à l'intoxication, car l'atmosphère de certains ateliers est chargée de poussière de tabac. En outre le tabac lors de sa fermentation, laisse échapper une partie de sa nicotine qui se répand dans l'air ; mais Brouardel pense que ces conditions mêmes sont insuffisantes à amener l'avortement des ouvrières enceintes. Quant à la débilité congénitale des nourrissons nés dans ces circonstances, elle ne saurait s'expliquer par une toxicité particulière du lait maternel. Les recherches récentes n'ont pu y déceler la présence de nicotine bien que ce fait ait été affirmé autrefois et si les avortements, les accouchements prématurés se rencontrent plus souvent, si la mortalité infantile est plus élevée dans le personnel des Manufactures de l'Etat, il faut moins incriminer le toxique lui-même que l'hygiène fort élémentaire, le logement insalubre, l'alimentation pauvre et insuffisante, la syphilis, l'alcoolisme, enfin, comme le dit fort justement Pla, la sédentarité, le séjour dans un atelier souvent surchauffé ne sont pas sans jouer un certain rôle dans la production de ces accidents. A l'époque actuelle, l'aération des salles de travail, la propreté plus grande, la suppression de l'encombrement ont contribué à faire baisser le taux de la mortalité infantile (Mlle Grimpert). Néanmoins, sans aller jusqu'à interdire à la femme enceinte l'entrée de la Manufacture, comme le veulent certains médecins, on peut, à juste titre, lui recommander plus particulièrement des soins de toilette, le port d'un vêtement spécial, pour diminuer les chances d'intoxication. L'accouchement mené à terme, l'ouvrière prendra quelque repos, et si elle ne peut cesser son travail pendant l'allaitement, elle nourrira son enfant au sein en y substituant l'usage du biberon dès qu'il présentera quelques signes d'intoxication (1).

(1) Tout récemment Robinson, à la suite de recherches expérimentales

2. — Le tube digestif dans l'intoxication tabagique chronique

Tous les troubles imputés au tabac sont souvent précédés au moins dans les débuts d'intoxication par des phénomènes gastriques ou respiratoires qui, dans beaucoup de cas, passent inaperçus, et ce fait se comprend aisément, car c'est par la voie aérienne et par la voie digestive que le poison est introduit dans l'organisme. Il convient d'analyser ici les divers modes d'absorption du toxique. Nous laisserons de côté les troubles dus à l'inhalation de produits volatils mis en liberté lors de la préparation du tabac. Manciola (1) a signalé à ce propos quelques lésions de la gorge dans le personnel des Manufactures, mais qui n'offrent que peu de différence avec celles que présentent les fumeurs.

Le tabac est soit prisé, soit chiqué, soit fumé : toutes circonstances qui font varier la nature des accidents rencontrés en clinique humaine.

Le tabac prisé, bien que fort riche en nicotine, ne détermine guère que des altérations locales sur lesquelles nous reviendrons plus loin ; son action sur les voies digestives paraît nulle.

Le tabac chiqué semble devoir réunir les conditions les plus favorables à l'intoxication. En fait, quand l'individu déglutit par mégarde sa salive imprégnée de nicotine, conidine, pyridine, etc..., quelquefois le corps du délit lui-même, des symptômes d'empoisonnement peuvent en résulter ; le cas est relativement rare et rentre dans l'intoxication aiguë que nous avons traitée plus haut. Le plus souvent, le tabac chiqué ne détermine guère d'accidents digestifs en dehors de stomatites banales. On a cependant

et cliniques, se déclare contre l'influence abortive du tabac ; il se base principalement sur ce fait que les Orientales qui fument le narghileh ou 30 à 40 cigarettes, ne font aucune fausse couche (ROBINSON, De la prétendue action abortive du tabac, *Acad. des Sciences*, séances des 14 et 27 septembre 1908 ; anal. in *Sem. méd.*, n° 40, 30 septembre 1908 p. 480).

(1) MANCIOLI, Le tabac ; lésions de l'oreille, du nez et de la gorge chez les ouvrières de la manufacture royale de Rome, *Archives internat. de laryngol., otol. et rhinol.*, mars-avril 1902, n° 2, p. 417.

rapporté des observations de gastrites consécutives à l'usage de la chique, mais il faut faire remarquer avec Wurtz que la classe sociale qui a cette habitude se livre également à l'abus de l'alcool et dès lors il est difficile de faire la part respective que chaque intoxication prend dans l'origine de ces troubles dyspeptiques.

Dans l'immense majorité des cas, le tabac est fumé et cette fumée dont nous avons indiqué au début de ce travail la composition, agit de deux façons : une faible quantité est déglutie ou inhalée, la partie restante, notamment la nicotine, se dissout à la faveur de la vapeur d'eau dans la salive secrétée abondamment à ce moment, et celle-ci très souvent n'est pas rejetée par le consommateur. Vohl et Eulenburg (1) font même jouer un rôle à l'état hygrométrique du tabac : un tabac plus humide serait plus nocif qu'un tabac sec ; dans ce dernier cas, la nicotine serait décomposée plus aisément en produits secondaires beaucoup moins toxiques. L'usage du porte-cigares ou cigarettes ou de pipes à long tuyau est destiné précisément à atténuer l'apport de nicotine dans la cavité buccale. En réalité, cette précaution ne remédie que faiblement à l'empoisonnement, elle en retarde simplement les effets. Toutefois, elle est d'une certaine utilité comme le prouvent les dangers attribués à la pipe à tuyau court prédisposant suivant Bouysson au cancer des lèvres.

Ces considérations préalables nous permettent de comprendre combien variés sont les troubles digestifs que peut occasionner le tabac. Quelquefois limités à la cavité bucco pharyngienne, ils s'étendent beaucoup plus souvent à l'estomac, plus rarement même à l'intestin.

1° La bouche du fumeur.

Nombreux sont les accidents que présente la bouche d'un fumeur. La plupart sont trop connus et nous ne les décrirons pas à nouveau ; c'est ainsi que nous n'insisterons pas sur la coloration spéciale que prennent parfois, sous l'action du tabac, les dents, d'où la possibilité de leur carie, malgré l'opinion ancienne de

(1) VOHL et EULENBURG, *loc. cit.*

Hepburn (1). Nous ne parlerons pas de la sécheresse de la bouche avec langue saburrale recouverte d'un léger enduit blanchâtre, épais, phénomène passager surtout rencontré le matin au réveil, dissipé par quelques gorgées d'eau et souvent indice d'une dyspepsie latente. A un degré plus prononcé, se montre la stomatite catarrhale avec la rougeur, la sécheresse, le gonflement de la muqueuse des joues, du plancher de la bouche, surtout des gencives ; les dents étant entourées d'un collier de matières pul-tacées, opalescentes : tous symptômes physiques qui provoquent une gêne de la parole, de la douleur lors d'ingestion d'aliments trop chauds ou trop froids et une sensation spéciale de chaleur dont se plaint le malade. Cette stomatite rétrocede rapidement par des soins appropriés et donne quelquefois lieu à des lésions chroniques en particulier aux plaques nacrées sur lesquelles nous reviendrons (2).

Les mêmes troubles fonctionnels peuvent se rencontrer à la suite d'aphtes, accident si commun de la bouche des fumeurs et chez certains individus prédisposés ; leur apparition succède au moindre usage du tabac. Cette susceptibilité de la muqueuse nous explique pourquoi un syphilitique doit s'abstenir de fumer. Le tabac en effet peut favoriser alors que le traitement spécifique est institué dans sa rigueur et malgré les soins d'hygiène buccale, une stomatite mercurielle. De plus, le tabac par l'irritation incessante qu'il provoque du côté de la bouche prédispose à la naissance de plaques muqueuses dans cette région et souvent, en pratique, les accidents de cet ordre n'éclateront pas chez un syphilitique dont la bouche sera soumise à des soins de propreté s'il ne fume pas.

Il en est de même pour le cancer des lèvres. Le tabac, contrairement à l'opinion qui en fait le triste apanage du fumeur, ne le crée pas de toutes pièces, mais il le favorise comme tout agent d'irritation s'exerçant continuellement sur la même muqueuse. C'est en ce sens qu'il faut considérer cette particularité étiolo-

(1) HEPBURN, Action de la fumée de tabac sur les dents, *Journ. de méd. et de chir.*, 1880, p. 545.

(2) PAISSEAU, in *Manuel des maladies du tube digestif* de DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE.

gique que le cancrøide labial survient presque uniquement chez l'homme ; sa rareté chez la femme s'expliquerait par la non-consommation habituelle du tabac. En faveur de cette hypothèse, Herbert Barclay (1) rapporte précisément un cas intéressant où un épithélioma labial survint chez une montagnarde fumant beaucoup (Morestin). Cette question des rapports entre le tabac et le cancer a été surtout agitée à propos de l'épithélioma lingual. Pour J. N. Roux, Leroy d'Etiolles père, Bouysson et récemment Cortyl, il ne saurait y avoir de doute : le cancer de la langue est spécial au fumeur. Bouysson invoque même à l'appui de sa thèse le parallélisme qui existe entre le développement de l'épithélioma et l'extension de l'usage du tabac. Fleury (2) s'inscrit en faux contre cette opinion. La rareté du cancer lingual dans le sexe féminin tombe devant ce fait que les bretonnes, les négresses (Morestin) fument la pipe à tuyau court connu sous le nom expressif de « brûle-gueule » et n'ont aucune dégénérescence épithéliale au niveau de la muqueuse buccale (Lemarchant et Morvan). Aussi le danger imputé au tabac est-il regardé comme inexistant par Velpeau, Bardeleden, Bruns : le tabac n'agit guère en semblable circonstance que d'une manière indirecte, la pipe ou le porte-cigarettes usant à la longue les dents, les rendant pointues, d'où des érosions persistantes, des traumatismes répétés de la lèvre et de la langue. C'est l'explication qu'en ont donnée au siècle dernier Earle (3), Rigal de Gaillac, et elle nous paraît satisfaisante encore aujourd'hui. Le tabac est ainsi rejeté au rang d'irritant banal et ne joue pas, contrairement à Bouysson, de rôle immédiat dans la genèse d'un épithélioma. Nous reviendrons au reste sur ce point plus loin.

La même discussion survient au sujet des plaques de leucoplasie buccale et la question ne laisse pas que d'être fort complexe : depuis longtemps déjà, on a observé la fréquence de la dégéné-

(1) In MORESTIN, *Maladies de la bouche et du pharynx*, *Tr. Chir. clin. et opérat.* de LE DENTU et DELBET, VI, p. 178.

(2) FLEURY, *Gaz. méd. de Paris*, 1859, p. 546 et *C. R. Assoc. franç. pour l'avanc. des Sc.*, 1876, p. 857.

(3) EARLE, *Med. Chir. Trans.*, London, 1822, t. XII, p. 268.

rescence épithéliale de ces plaques ; après Bruns, Lewin (1), Reverdin et Mayor (2) qui les premiers attirèrent l'attention des praticiens sur ce fait, les observations se multiplièrent. D'autre part, vers la même époque, Noël et Ozenne sous l'inspiration de leur maître Verneuil rapportèrent des cas de carcinus implanté sur une lésion syphilitique (lésion syphilo-cancéreuse d'Ozenne et Noël) (3). De nos jours, alors que la majeure partie de l'Ecole de l'hôpital Saint-Louis, à la suite de Fournier, considèrent la plupart des leucoplasies (du Castel, Balzer), sinon toutes (Gaucher et Lacapère), comme d'essence syphilitique, faut-il conserver avec d'autres cliniciens, la conception classique d'une leucoplasie idiopathique non spécifique d'origine variable dont le meilleur exemple serait la « plaque nacréée du fumeur ». En d'autres termes, existe-t-il une leucoplasie spéciale au fumeur ? Quels sont les rapports de ces formations pathologiques dans la syphilis et le cancer ? Autant de points intéressants qui récemment ont fait à l'Académie de médecine l'objet de discussions, mais auparavant il convient d'indiquer quels caractères présente la leucoplasie chez le fumeur.

Ce sont des taches siégeant dans les deux tiers antérieurs de la face dorsale de la langue et surtout à la face interne des lèvres et des joues, particulièrement au niveau de la commissure ; en ce point, elles ont un aspect triangulaire ; très larges près de l'ouverture buccale, ces « plaques nacréées commissuraires », suivant le nom que leur donne Fournier, diminuent peu à peu d'étendue à mesure qu'elles s'enfoncent dans le vestibule de la bouche. Elles peuvent demeurer minces, mais le plus souvent elles se transforment en placards durs, saillants, à surface lisse ou au contraire ridée et après un certain temps, elles desquament, à moins de subir la dégénérescence cancéreuse. Telle est la leucoplasie banale rencontrée chez le fumeur. Sa ressemblance étroite avec celle qu'offre la bouche d'un syphilitique fait rejeter par beaucoup d'auteurs l'existence d'une leucoplasie nicotinique spéciale. Pour Fournier, il s'agit d'un accident d'essence et non de

(1) LEWIN, *Berl. klin. Wochens.*, 1880, p. 350.

(2) REVERDIN ET MAYOR, *Revue méd. de la Suisse Romande*, 1885, p. 732.

(3) NOEL, *th.* Paris, 1878, n° 56.

nature syphilitique, en un mot de parasyphilis. Pour Gaucher et Lacapère, d'accident syphilitique guérissable, la plaque nacréée résulterait de plaques muqueuses persistantes sur lesquelles se serait exercée une inflammation chronique, inflammation due à l'alcool et surtout au tabac ; beaucoup plus rarement se verrait une leucoplasie essentielle se montrant chez un syphilitique n'ayant jamais présenté de plaques muqueuses. Milian (1) se range à cette opinion avec quelques réserves. Suivant lui, le tabac seul est insuffisant pour produire la leucoplasie : « Le tabac, déclare-t-il, est absolument incapable de produire à lui seul la leucoplasie linguale. Peut-être peut-il amener les petites plaques laiteuses commissurales des joues qui jamais ne s'ulcèrent et sont d'une teinte opaline très faible ; c'est une lésion comparable au jaunissement des doigts par la cigarette et qui n'a aucune importance pathologique. »

Lors de la discussion sur la thérapeutique du cancer de la langue à l'Académie de médecine, Fournier (2) insiste à nouveau sur l'origine spécifique de la plaque leucoplasique. Tout récemment, le Professeur Landouzy (3) a soutenu que toute leucoplasie buccale était d'origine syphilitique : « L'usage du tabac, ajoute-t-il, est une des meilleures occasions de faire lever les placards de stomatite blanche. L'usage du tabac, pour être un précieux collaborateur, n'est nullement indispensable : l'indispensable dans l'espèce, le déterminisme, est la syphilis.... le rôle déterminant de la syphilis comme le rôle occasionnel et collaborant du tabac, accepté dans la genèse de grandes plaques de leucoplasie linguale doit être étendu aux formes les plus atténuées de taches nacrées opalines, pelure d'oignon, de la face interne des joues et des commissures, lésions classiquement restées jusqu'ici hors du procès syphilitique et mises à la charge du tabac. » La constatation de plaques nacrées en l'absence de tout autre stigmatte doit

(1) MILIAN, La leucoplasie. *Rapport au Congrès international de Lisbonne*, avril 1906. Résumée par l'auteur dans la *Gazette des hôpitaux*, 1906, p. 603.

(2) FOURNIER, La thérapeutique du cancer de la langue, *Académie de médecine*, 27 novembre 1907.

(3) LANDOUZY, Valeur séméiologique des leucoplasies jugales et commissurales, dites « plaques des fumeurs ». *Pr. Méd.*, 27 juin 1908, p. 409.

faire poser le diagnostic de syphilis ; celle-ci est la cause déterminante de la stomatite ; le tabac en est la simple cause prédisposante, insuffisant par lui seul à faire éclore la lésion, et d'autre part nullement nécessaire pour sa production ; en fait, les observations de plaques nacrées chez la femme que rapporte M. Landouzy semblent démonstratives.

Contre cette observation de l'origine syphilitique exclusive de toute plaque laiteuse, plusieurs médecins se sont élevés. Déjà, au Congrès de Londres de 1881, Kaposi ne put entraîner l'auditoire à son opinion, et malgré le rôle étiologique que l'on reconnut à la syphilis, l'affection fut considérée comme pouvant survenir sous l'influence d'une autre cause que le tréponème. Quelques traités récents (Paisseau) (1) admettent cette distinction entre la leucoplasie d'origine syphilitique et la leucoplasie idiopathique, relevant d'irritations banales en tête desquelles il faut placer le tabac. Une observation de Castaigne paraît confirmer cette manière de voir. Un malade présentait simultanément un chancre de la verge et une leucoplasie buccale ancienne ; il s'agissait bien, ajoute l'auteur, d'un accident primitif puisque des plaques muqueuses apparurent plusieurs jours après. Ce fait curieux semble démontrer que les plaques laiteuses ne sont pas fatalement d'origine spécifique.

Que conclure de ces opinions aussi contradictoires ?

Il est de toute évidence que la syphilis joue dans l'immense majorité des cas un rôle déterminant dans l'éclosion des plaques nacrées ; le tabac, par contre, a un effet adjuvant, plus effacé mais non douteux. Quand cette intoxication se joint à l'infection par le tréponème, les meilleures conditions de développement de ces plaques nacrées sont réunies, mais existe-t-il des circonstances où une cause irritative quelconque telle que le tabac peut amener la formation de leucoplasie ? Certains auteurs répondent par l'affirmative, ils attribuent même à la variété nicotinique des caractères spéciaux : « Formes rebelles, guérissant difficilement, mais dont l'évocation peut rester indéfiniment stationnaire » (Paisseau).

(1) PAISSEAU, *loc. cit.*

Nous ne pouvons actuellement conclure, mais il semble bien exister des observations où la syphilis fait défaut chez des porteurs de plaques et où le tabac seul paraît être en cause.

La même discussion se poursuit touchant l'étiologie de l'épithélioma buccal et en particulier l'épithélioma lingual. Autrefois, avons-nous vu, un tel cancer ne se montrait, soutenait-on, que chez le fumeur. Des recherches ultérieures, en particulier celles de Verneuil et ses élèves (Ozenne et Noël), mirent peu à peu en valeur l'influence incontestable de la syphilis dans la genèse de l'épithélioma, et aujourd'hui il est établi que la plupart des cancers de cette région succèdent à une plaque leucoplasique. Celle-ci prédisposerait simplement à la dégénérescence épithéliale suivant Trélat et Leloir ou constituerait déjà par elle-même un véritable épithélioma à marche lente (Marfan, Perrin, Pellet). Nous retrouvons ici les deux conditions étiologiques de la plaque nacrée : la syphilis et le tabac. Les deux facteurs semblent devoir être mis en cause, c'est ce qui résulte de la communication de Poirier (1), à l'Académie de médecine en 1906. Le cancer des fumeurs est en réalité, d'après lui, le cancer des fumeurs syphilitiques ; même constatation faite par Fournier (2). Dans la statistique de ce dernier, sur 184 cancers buccaux, 29 seulement ne présentaient aucun antécédent spécifique : sur ces 184 cas, 4 seulement concernaient le sexe féminin, car la femme use exceptionnellement du tabac, et le tabac joue un rôle des plus marqués dans l'apparition de l'épithélioma. D'où le nom expressif de « cancer d'origine syphilo-nicotique » que lui donne Fournier (3). Ce sont les vétérans de la syphilis, dit-il, ceux qui sont à 20, 25 années de leur chancre, qui sont affectés de cancer, ce sont aussi des fumeurs et de grands fumeurs. C'est bien moins, semble-t-il en effet, l'usage que l'abus, l'abus excessif du tabac qu'il faut incriminer. Sans doute, on peut dire que le cancer de la langue est le cancer des fumeurs syphilitiques, mais il est plus juste de l'appeler un cancer de syphilitique grand fumeur. Tou-

(1) POIRIER, La thérapeutique du cancer de la langue, *Acad. méd.*, 30 octobre 1906.

(2) FOURNIER, *Ibid.* *Acad. méd.*, 27 novembre 1906.

(3) FOURNIER, *loc. cit.*

tefois le tabac n'a, dans la détermination de la lésion néoplasique, qu'un rôle adjuvant, favorisant, mais non indispensable, car on rencontre des cancers de la langue chez des syphilitiques non fumeurs.

2° Le pharynx du fumeur.

Nous n'insisterons pas sur les troubles pharyngés consécutifs à l'intoxication nicotinique chronique, car ils sont bien connus. Le tabac par l'irritation incessante qu'il détermine est souvent la cause occasionnelle d'angines légères ; certains sujets sous ce rapport sont d'une telle susceptibilité qu'une simple cigarette suffit à faire apparaître chez eux une légère poussée inflammatoire au niveau du pharynx. Le fait s'explique aisément vu la richesse de la région en organes lymphoïdes. D'où chez le vieux fumeur, cette hypertrophie fréquente des amygdales palatines, de l'amygdale linguale, souvent sans signes fonctionnels très nets, parfois, au contraire, entraînant une série de symptômes ; troubles de la phonation, sensation de corps étranger provoquant des efforts de toux, tous phénomènes morbides retentissant sur l'ouïe.

Le tabac à la longue amène la production sur la paroi pharyngée de saillies arrondies opalines entraînées principalement le long des parois latérales du conduit ; c'est l'ancienne angine granuleuse de Chomel due à l'augmentation de volume de tous les follicules clos épars dans le pharynx. Souvent à cette pharyngite granuleuse s'associe un élément catarrhal soit simple si la muqueuse seule est touchée, soit hypertrophique si la réaction inflammatoire s'étend sur le tissu conjonctif. D'où la pharyngite catarrhale chronique avec ses caractères classiques : sécheresse de la gorge, sensibilité au froid et d'une façon générale à toutes les irritations, modifications de la phonation et parfois de l'audition, bourdonnements d'oreilles et surtout toux brève, ou plutôt hémage, raclement matinal bien connu des fumeurs. Vient-on à examiner la gorge : elle est d'un rouge vif, d'aspect chagriné, tomenteux, par suite des saillies, les unes produites par l'hypertrophie des follicules clos, les autres plus nombreuses, en forme de grains de semoule constitués par des concrétions de

mucus. A une phase avancée, quand l'inflammation vient à s'étendre aux éléments conjonctifs de la région la gorge change d'aspect, elle prend une couleur rouge sombre et les saillies vues plus haut s'effacent en grande partie, les sillons s'atténuent, la luette, le voile s'hypertrophient ainsi que les piliers : c'est la phase hypertrophique de la pharyngite catarrhale chronique ordinairement latente et qui aboutit à la longue à la pharyngite atrophique. Quand l'affection se localise au naso-pharynx, elle donne lieu à un ensemble de symptômes groupés sous le nom de catarrhe naso-pharyngien : tout le naso-pharynx est alors tapissé de croûte, de mucus ou de muco-pus le plus souvent épais, s'arrêtant à l'entrée des choanes.

Fréquemment, le malade accuse une sensation de chatouillement, de plénitude du cavum, il se plaint de troubles auditifs ; il sent en outre ses voies aériennes supérieures obstruées et cherche à y remédier par une expiration nasale brusque, d'où possibilité à la longue d'un véritable tic. Parfois, surtout le matin, des raclements répétés font rejeter par le patient des croûtes épaisses et cette expulsion amène une sédation momentanée dans la gêne qu'il éprouve. A cette phase, l'affection est tenace, et peut persister la vie entière ; la moindre irritation, l'usage d'une seule cigarette ou plus simplement le séjour dans un endroit enfumé, provoquent en effet de nouvelles poussées inflammatoires qui aggravent d'autant plus le pronostic.

3° L'œsophagisme et le hoquet tabagiques.

Nous serons bref sur l'œsophagisme d'origine tabagique signalé par Huchard (1) ; il ne diffère nullement de l'œsophagisme banal quant à ses symptômes. Seule l'étiologie est spéciale, mais il suppose chez l'individu qui présente ce syndrome un tempérament névropathique. Il en est de même du hoquet tabagique dû pour Huchard à l'action du tabac sur le diaphragme par l'intermédiaire du système nerveux. Tous ces accidents sont au reste, à notre connaissance, très rares.

(1) HUCHARD, Action générale du tabac sur l'organisme, *Bull. méd.*, 1889, p. 643-659.

4° Dyspepsie tabagique.

Les troubles gastriques occasionnés par le tabac, simplement indiqués par Germain Sée, ont fait depuis ce clinicien l'objet de recherches très intéressantes. Actuellement les types cliniques de dyspepsie nicotinique sont bien connus ; ils diffèrent peu suivant le mode d'intoxication. Dans l'immense majorité des cas, le tabac est nuisible sous forme de fumée, et encore faut-il distinguer justement avec Kohos les individus qui déglutissent leur fumée et ceux qui s'abstiennent de cette pratique ; nous ajouterons, avec notre maître le Professeur Robin, les personnes qui crachent et celles qui ne crachent pas : les premières perdant ainsi une salive nécessaire à la digestion des féculents, les secondes en introduisant ainsi dans l'estomac une série de produits nocifs (1). Bamberger (2) insiste particulièrement sur les dangers que courent les sujets mettant leur cigare ou cigarette en contact direct avec leurs dents. Ils en mâchent ainsi l'extrémité de plus en plus riche en nicotine à mesure que la combustion se produit. Il est encore un autre mode d'intoxication, plus rare il est vrai, rencontré plus particulièrement dans le personnel des Manufactures de l'Etat, surtout dans le sexe féminin (Pla) (3). L'ouvrière présente souvent des troubles dyspeptiques uniquement causés par les vapeurs nées de la préparation du tabac et nous en rapporterons plus loin une observation de Kohos. Enfin il est encore un point sur lequel on doit insister, c'est le moment de l'intoxication : tel qui fume le matin à jeun très modérément souffrira bientôt d'accidents gastriques, alors que tel autre, grand fumeur après les repas n'en accusera pas : toutes conditions qu'il était nécessaire d'exposer préalablement à la description clinique. Nous passerons sous silence la physiologie pathologique que cette question comporte en priant le lecteur de se reporter à la partie expérimentale de ce travail.

(1) LAUTER BRUNTON explique lui-même la plupart des troubles dyspeptiques des fumeurs par l'arrivée d'une grande quantité de salive neutralisant l'acide et arrêtant l'action du suc gastrique.

(2) BAMBERGER, *loc. cit.*

(3) PLA, *loc. cit.*

L'usage prolongé du tabac fait apparaître des troubles digestifs ou contribue puissamment à les entretenir lorsqu'ils préexistaient à l'intoxication. Si quelquefois le fumeur endurci éprouve tous les troubles d'une dyspepsie hypersthénique avec hyperchlorhydrie, dans la majorité des cas il n'en est pas ainsi ; le plus souvent l'appétit est nul pour des raisons que nous verrons bientôt, l'acide chlorhydrique est sécrété en moindre quantité que normalement et l'estomac est insuffisant. Ces faits, bien que contraires aux expériences de Pouchkine et de Schulz, sont bien établis par la clinique et la dyspepsie revêt ainsi, suivant la classification de M. Robin (1), le type d'hyposthénie, très souvent accompagnée de fermentations, d'insuffisance motrice avec hypochlorhydrie de Soupault (2). Nous passerons rapidement sur les caractères de cette affection ; M. Robin en a tracé une description magistrale à laquelle on ne saurait ajouter. Néanmoins quelques points doivent plus spécialement attirer l'attention dans le cas d'intoxication tabagique : l'appétit est constamment touché, il est très irrégulier, varie avec la nature des aliments et aussi suivant le sujet. Parfois encore, comme lors d'alcoolisme, le malade a la sensation de « fausse faim » : avant de se mettre à table, il éprouve un certain besoin de manger, et à peine assis devant un mets quelconque, cet appétit tombe. L'excès de tabac en effet tue la sensation de faim. Or, celle-ci constitue un stimulant nécessaire pour une bonne digestion, comme le pensait Lasègue et comme l'ont démontré récemment les expériences de Pawlow (3). Beaucoup de cliniciens insistent sur cette anorexie consécutive à l'abus du tabac, entre autres, Cramer (4). Cet auteur rapporte la statistique de Jankau, très nette sur ce point : sur 200 fumeurs observés, Jankau a constaté 132 fois une suppression complète de l'appétit et 3 fois seulement sa persistance. La bouche est amère, la langue saburrale ; tous ces symptômes

(1) ROBIN, *Les maladies de l'estomac*, 2^e éd., 1904.

(2) SOUPAULT, *Traité des maladies de l'estomac*.

(3) PAWLOW, *Le travail des glandes digestives*, 1901. Traduction PACHON et SABRAZÉS.

(4) CRAMER, De l'influence de la nicotine, du café et du thé sur la digestion, *Münch. mediz. Wochens.*, 7 mai 1907.

s'accroissent après le repas ; le patient, secoué de temps à autre par des éructations, accuse un profond sentiment de torpeur, de lassitude ; il se plaint de tiraillements au creux épigastrique, de pesanteurs abdominales. En même temps, il bâille fréquemment et des bouffées de chaleur lui montent au visage qui devient congestionné. Cède-t-il au sommeil : la crise est passée pour revenir au repas suivant.

L'examen de l'estomac dénote qu'il est distendu par les gaz, mais le clapotage est rarement perçu. Le repas d'épreuve démontre une digestion parfaite des féculents et l'absence ou une grande diminution de l'HCl libre. Le foie est enfin normal. Ce syndrome ne retentit guère sur l'état général qui pendant un certain temps demeure satisfaisant. Seul le visage souvent jaune pâle et légèrement bouffi traduit les troubles gastriques. Les anciens auteurs (Peter, Vulpian, Potin) signalent enfin l'existence d'une anémie légère.

Parfois la dyspepsie tabagique ne revêt pas ces types cliniques et le diagnostic en est des plus délicats ; c'est le cas de ces formes où prédominent les fermentations si fréquentes au cours de l'hyposthénie avec ses crises de sommeil, ses rougeurs de la face et l'incapacité à tout travail intellectuel après le repas. Parfois encore, l'attention n'est nullement attirée vers les fonctions de l'estomac, mais bien vers un autre phénomène morbide, et si d'autre part on songe combien le vieil intoxiqué par le tabac devient un neurasthénique, on voit qu'il est souvent difficile autrement que par le traitement et une analyse minutieuse des symptômes de faire le diagnostic exact de la nature de l'affection présentée par le malade. Nous en dirons autant du vertige si fréquent dans le tabagisme chronique ; suivant le cas, il pourra être rattaché à l'action directe du toxique sur le système nerveux ou à son action indirecte sur l'estomac (*vertigo a stomacho loeso*). Enfin il est une variété d'angine de poitrine signalée par Huchard et dont nous parlerons plus loin, secondaire au fonctionnement défectueux de l'estomac.

Nous devons donc conclure que le tabac par les accidents d'ordre digestif qu'il détermine doit être sévèrement défendu à tout dyspeptique ; son usage ne peut être toléré que dans des

proportions modérées chez l'individu sain. Après le repas, il excite alors la sécrétion salivaire, et ainsi que l'a démontré autrefois le professeur Robin, cette sécrétion entraîne d'une manière réflexe celle du pancréas : « Il aide ainsi, dit cet auteur, à la digestion intestinale des graisses et des matières albuminoïdes et féculentes et qui ont échappé au suc gastrique et à la salive. » Tout récemment Cramer est revenu sur cette question et de ses expériences faites avec l'eau de lavage de fumée de cigares, a conclu de même que si le tabac arrête principalement la digestion des albuminoïdes, par contre à toutes petites doses, il l'accélère. Ce clinicien rapporte à ce propos l'observation de vieux chiqueurs chez lesquels l'achlorhydrie était complète par abus du toxique.

Nous pourrions citer de nombreux cas, empruntés à divers auteurs, Cordier (1), Cohos (2), etc., mais comme les effets du tabac sur l'estomac, sont actuellement bien connus, nous nous contenterons d'en rapporter deux exemples probants.

Obs. I (personnelle). — Henri M..., 28 ans, étudiant en médecine, sans antécédents héréditaires ni personnels susceptibles de nous arrêter, est atteint depuis un an de troubles gastriques caractérisés par des douleurs épigastriques survenant aussitôt après le repas, durant 2 à 3 heures et s'accompagnant de ballonnement du ventre. En outre, ce malade est pris d'une somnolence invincible, de bâillements, qui le forcent à se reposer pendant une ou deux heures ; tout travail intellectuel étant absolument impossible pendant cette phase de la journée. La face est rouge, congestionnée ; la langue est saburrale et la paroi abdominale légèrement sensible après le repas. Malgré l'anorexie spéciale, sensation de fausse faim qui rend l'alimentation difficile, l'état général n'est que peu touché. Les autres appareils ne présentent rien d'anormal et jamais on n'a constaté l'existence de vomissements.

Malgré l'absence du repas d'épreuve auquel s'est opposé le malade, on est en droit de conclure, en présence des symptômes constatés, au diagnostic de dyspepsie hyposthénique. En raison de l'absence de toute autre cause pouvant être incriminée, l'affection paraît devoir être rattachée uniquement au tabac. Ce jeune homme en effet fume depuis l'âge de 17 ans et fait chaque jour de nombreux excès ; il use en moyenne un paquet de 40 grammes de tabac en deux jours, sous forme de cigarettes ou de pipes et consomme souvent en plus un ou deux cigares de la Havane. Aujourd'hui

(1) CORDIER, Quelques observations d'intoxication chronique par le tabac à fumer, *Lyon médical*, 16 janvier 1876, n° 3, p. 77.

(2) COHOS, *De la dyspepsie tabagique*, th. Paris, 1894.

L'état gastrique demeure absolument stationnaire, cet homme refusant de changer ses habitudes.

Obs. IV (d'après CRAMER ; observation personnelle de cet auteur) (1). — Pendant des mois, le symptôme capital était constitué par des douleurs gastriques que je ne croyais pas du tout devoir attribuer au tabac. Je ne pouvais plus manger les mets qui m'étaient les plus agréables, comme la salade de concombres, les radis, le fromage, sans ressentir aussitôt des crampes d'estomac extrêmement violentes. Mon appétit était très affaibli ; presque après chaque repas j'éprouvais au niveau de l'estomac une sensation de pesanteur qui m'obligeait à relâcher les premiers boutons de mon pantalon. J'éprouvais un perpétuel besoin d'air. Mon caractère s'assombrissait, je perdais le sommeil, le travail me devenait insupportable. Ayant chassé beaucoup, j'attribuais ces troubles gastriques à une fatigue inconsiderée sans repos suffisant. Un changement dans les cigares que je fumais, semble avoir hâté la catastrophe. Le plaisir de fumer diminua chez moi de plus en plus. Après chaque cigare, je me sentais pris d'une fatigue extrême. Je me restreignis et ne fumai plus qu'un cigare, mais je ne pus bientôt plus le supporter. Finalement, je pris le parti de remettre le cigare dans ma poche et de n'y plus toucher. D'ailleurs il m'était impossible de fumer, je n'en avais plus l'envie ; bien au contraire, j'avais pour le tabac une véritable aversion qui aurait dû m'en séparer à jamais. En même temps, je ne pouvais plus boire de bière, ni manger de salade, car j'avais les lèvres enflammées. Cette sorte de brûlure était bien imputable au cigare comme j'ai pu m'en rendre compte depuis. Quand j'eus cessé de fumer, mes crampes d'estomac disparurent rapidement, mon appétit devint meilleur et surtout le matin au petit déjeuner, j'avais un appétit excellent, la sensation de pesanteur gastrique que j'éprouvais à la suite du grand déjeuner disparut également.

Mais aux phénomènes gastriques succédèrent des symptômes cardiaques fort pénibles. J'étais pris la nuit de palpitations constantes qui naturellement me privaient de tout sommeil sans que cependant le rythme du cœur fût absolument troublé. Ces troubles extrêmement douloureux durèrent pendant de longs mois, puis s'atténuèrent peu à peu. De même les fonctions intestinales furent modifiées d'une façon spéciale pendant plusieurs années, alors que rien dans mon genre de vie pût expliquer ces symptômes : c'était une prédisposition manifeste au catarrhe dont il m'était impossible de me débarrasser. Une cure hydrominérale que je fis spontanément n'amena qu'une amélioration passagère de mon état. Depuis 4 à 5 ans je ne fume plus du tout, les fonctions intestinales se sont transformées à un degré que je n'aurais jamais cru : plus de diarrhée, je ne suis plus tenu à autant de précautions qu'autrefois et, point très intéres-

(1) CRAMER, De l'influence de la nicotine, du café et du thé sur la digestion, *Münchener mediz. Wochenschr.*, 7 mai 1907.

sant, il m'est facile de supporter des aliments auxquels j'avais depuis longtemps renoncé. L'ingestion d'alcool n'a pas d'influence sur moi et ce qui le démontre, c'est que je peux maintenant prendre un verre de vin et un verre de bière par jour. Bien que ces accidents aient cessé depuis des années, mon cœur est resté encore très susceptible, et la plus légère émotion suffit pour m'occasionner des palpitations. Toutefois, la quantité de travail corporel que je puis fournir n'est influencée en aucune façon : je peux monter rapidement les escaliers, faire des excursions en montagne sans être incommodé. L'examen du cœur a décelé l'existence d'une légère hypertrophie du ventricule gauche, la pression sanguine était élevée au début, c'est le seul trouble appréciable du côté des vaisseaux.

5° L'intestin dans l'intoxication tabagique chronique.

Le tabac, vu son action énergique sur la fibre musculaire, détermine parfois des troubles intestinaux. Le fait est assez rare en dehors de selles liquides que peuvent présenter les ouvrières débutant dans les Manufactures de l'Etat (Jacques [1], Pla [2]), et les fumeurs novices. Quelquefois cependant éclatent, chez un grand intoxiqué, des crises diarrhéiques dont on ne peut trouver d'autre cause que le tabac puisqu'elles cessent quand il est supprimé. Ainsi en est-il des cas observés chez les personnes enfermées dans une atmosphère enfumée (Cramer) (3). Au reste, cette propriété du tabac est connue depuis longtemps et déjà les vieux cliniciens le conseillaient à petites doses dans les cas de constipation par atonie intestinale : Trousseau (4) recommandait l'usage d'une cigarette à jeun aux personnes souffrant de coprostase et Soupault (5), tout récemment, rappelle que chez certains individus le meilleur laxatif est un bon cigare. Nous résumons ci-dessous deux observations de troubles intestinaux d'origine tabagique.

Obs. 1 (résumée), d'après LAURENT (6). — G..., 27 ans, fils de paysan, très robuste et bien portant, a commencé à fumer à 23 ans la cigarette. Supportant très mal au début l'intoxication, il ne s'y est habitué que fort

(1) JACQUES, *loc. cit.*

(2) PLA, *loc. cit.*

(3) CRAMER, *loc. cit.*

(4) TROUSSEAU, *loc. cit.*

(5) SOUPAULT, *loc. cit.*

(6) LAURENT, *Le nicotinisme*.

lentement. Au bout de six mois, il est pris d'une diarrhée incoercible résistant à tous les médicaments. Sur les conseils de son médecin, ayant épuisé toutes les ressources de sa thérapeutique, G... cesse de fumer et en moins de huit jours, il est guéri. Quinze jours après, il se remet à fumer et aussitôt la diarrhée reparait, ne disparaissant qu'après la suppression du tabac. Les mêmes faits se reproduisent quatre fois de suite exactement dans les mêmes circonstances. Aujourd'hui, dit l'auteur, l'accoutumance s'est faite ; G... fume régulièrement 8 à 10 cigarettes par jour sans grands inconvénients, mais son intestin est demeuré fort susceptible quand l'intoxication augmente quelque peu.

Obs. 2 (personnelle).— V..., étudiant, 23 ans, de bonne santé habituelle, sans antécédents héréditaires ou personnels, n'a jamais éprouvé aucun trouble digestif, son appétit est excellent, les fonctions intestinales sont normales, mais lorsque ce jeune homme non fumeur se trouve dans une atmosphère saturée de fumée de tabac, il a aussitôt une ou deux selles diarrhéiques qui cessent dès qu'il se soustrait à l'intoxication.

Dans d'autres cas, au contraire, beaucoup plus rares, l'usage du tabac entraîne à la longue, d'après Cramer, non plus la diarrhée, mais des phénomènes spasmodiques au niveau de l'intestin, d'où une variété de constipation aujourd'hui bien connue.

§ 3.— Le foie dans l'intoxication tabagique chez l'homme.

Les recherches de nombreux auteurs démontrent, ainsi que nos examens histo-pathologiques, que le foie est en expérimentation un des principaux organes touchés lors d'empoisonnement chronique par le tabac. En est-il de même chez l'homme ? Le tabac a-t-il une influence aussi néfaste ? Sans doute, les modes d'intoxication sont changés quelque peu de l'animal à l'homme, mais pour être moins brutale, cette intoxication n'en existe pas moins. Le tabac agit à la façon d'un poison lent contribuant, bien que nous ne puissions en avoir la preuve, à la formation de tissu scléreux. Il nous est en effet impossible de retrouver chez l'homme ces conditions optima d'observation que l'on peut avoir chez l'animal. L'homme ne fume guère en général qu'à partir de l'adolescence ; or depuis l'enfance, il a été soumis à des infections multiples, les unes avérées, angines, fièvres éruptives, les autres latentes, à des intoxications endogènes ou exogènes ; toutes sont

venues altérer le foie sinon d'une manière lésionnelle, du moins fonctionnellement. L'intoxication par le tabac retentit donc vraisemblablement sur la glande hépatique, mais très lentement, et cliniquement, il est impossible d'esquisser le tableau du foie tabagique. C'est en vain que nous avons cherché à mettre en évidence cette action du tabac sur le parenchyme. C'est ainsi que, pour prendre un exemple, nous avons constaté souvent chez de grands fumeurs, n'ayant aucune tare physique, l'existence d'un teint rappelant celui observé lors de cholémie. Or, l'examen de leur sérum pratiqué à différentes reprises n'a jamais présenté la réaction caractéristique.

Stern (1) pense que l'abus du tabac peut amener la production d'une glycosurie alimentaire. Un diabète léger serait aggravé par l'usage en excès de la cigarette, et cet auteur va même jusqu'à placer l'origine de certains cas de diabète dans une intoxication nicotinique très prononcée. Nous croyons que cette opinion est considérablement exagérée ; nous sommes persuadés que l'usage immodéré du tabac retentit sur le foie, malheureusement les ressources de la clinique, la multiplicité de causes d'altérations du parenchyme hépatique, ne nous permettent pas actuellement de déceler cette action nocive, mais nous ne saurions admettre le rôle hypothétique que Stern attribue au tabac dans la genèse du diabète.

§ 4. — Le rein dans l'intoxication tabagique chronique chez l'homme.

Les quelques considérations faites ci-dessus s'appliquent également au rein. Le rein, principal organe d'élimination, est placé dans les meilleures conditions pour être lésé par le tabac. Sa fonction est troublée plus ou moins profondément par la plus légère infection ou intoxication alimentaire ou autre, alors même que cette infection ou cette intoxication passe inaperçue du malade. Il est donc permis de croire que l'empoisonnement nicotinique n'agit pas différemment et qu'il peut porter une certaine atteinte

(1) STERN, Tobacco as a factor in glycosuria, *Med. Record*, août 1907.

au parenchyme rénal. Il intervient en outre sur l'élément vasculaire par l'hypertension qu'il détermine. Les vieux auteurs, en effet, connaissaient le pouvoir diurétique du tabac.

Il ne faudrait pas cependant exagérer l'action de ce produit sur le rein, le rein du fumeur endurci est touché vraisemblablement, mais à un degré beaucoup moindre que le foie. Entre tous les organes d'élimination, en effet, le tabac semble avoir pour cette dernière glande une singulière affinité ; c'est un point qu'il convient de mettre en lumière et qui découle de nos constatations expérimentales.

§ 5. — L'appareil respiratoire de l'homme dans l'intoxication tabagique chronique.

L'un des appareils les plus atteints dans l'organisme chez le fumeur, est l'appareil respiratoire, et ce fait est aisé à comprendre, vu les conditions dans lesquelles l'homme s'intoxique : le plus souvent, en effet, la fumée est inhalée plus ou moins profondément. Parfois les troubles ont une tout autre cause, ils résultent du séjour dans les salles où l'on manipule le tabac ; ainsi naissent chez certains individus, particulièrement chez les ouvriers débutant dans les Manufactures de l'Etat, des phénomènes morbides que nous allons étudier (Pla) (1). Le tabac utilisé enfin sous forme de poudre à priser fait encore apparaître divers accidents, mais bien que le produit ainsi préparé renferme une forte proportion de nicotine, ces accidents sont purement locaux et n'intéressent guère que les fosses nasales.

Le nez du priseur est le siège d'une inflammation chronique ; la muqueuse en est rouge, boursouflée, parfois même excoriée. Il peut se faire un écoulement muqueux ou muco-purulent, rebelle à tout traitement. Cette légère infirmité se rencontre encore quelquefois, quoique à un degré moindre, chez le fumeur qui rejette la fumée par le nez.

Plus importants sont les troubles laryngés : chez tout individu adonné au tabac, le larynx, peut-on dire, est touché. Dans une

(1) PLA, *loc. cit.* .

étude faite sur l'habitude de la cigarette, un oto-rhino-laryngologiste, Mulhall (1), a bien montré que la jouissance du fumeur avait pour condition précisément une irritation de la muqueuse laryngée : « Si, dit-il, le fumeur de cigarettes ne sentait pas la fumée dans le larynx et la trachée, son plaisir disparaîtrait. Tous les fumeurs de cigarettes vous signaleront ce fait que si par hasard ils fument une marque de cigarettes beaucoup plus douce que celle à laquelle ils sont habitués, ils la refuseront aussitôt, simplement pour cette raison que le larynx et la trachée ont un certain degré d'irritation. Par suite ces organes ont pour ainsi dire acquis une habitude qui refuse tout nouveau goût... il faut que le fumeur donne satisfaction au degré accoutumé d'irritation du larynx et de la trachée. Le plaisir de fumer peut, par conséquent, être regardé comme une agréable irritation des bronches, du nerf vague, du larynx et de la trachée. »

Ordinairement, les symptômes accusés par le malade sont si peu marqués qu'il faut les dépister : la voix se fatigue rapidement, elle est enrouée d'une manière permanente, tantôt seulement au réveil, tantôt encore d'une façon intermittente, dans le cours de la journée et cet enrouement disparaît après l'exercice de la parole ou après un effort de toux qui donne lieu au rejet de mucosités grisâtres pelotonnées, plus ou moins épaisses et visqueuses (Decroix (2), Levy). Ajoutons une sorte de hémage rencontré surtout le matin, quelquefois opiniâtre, rebelle à toute médication (Peter, Jules Guérin). A ces signes répondent diverses lésions décrites par les spécialistes sous les noms de type catarrhal, type hypertrophique et type érosif, toutes formes sur lesquelles nous ne nous étendrons pas. De temps à autre, par suite de l'abus de la voix, ou d'un séjour dans une atmosphère riche en poussières, survient une légère recrudescence au tableau morbide. On comprend par la suite la prédisposition que ces malades offrent aux infections laryngées, que celles-ci soient d'ordre banal ou spécifique, comme la syphilis ou la tuberculose, d'où l'extension possible de l'inflammation à la trachée, ces poussées

(1) MULHALL, Thé cigarettes habit, *New York med. journ.*, 3 novembre 1905, p. 686.

(2) DECROIX, *Etude sur l'usage du tabac dans l'armée.*

de trachéite chez le fumeur endurci. Néanmoins, certaines personnes ne souffrent nullement du larynx malgré de grands abus de tabac et Mulhall rapporte à ce propos plusieurs observations, entre autres celle d'un grand acteur qui ne présentait aucun symptôme fonctionnel ou physique traduisant une réaction des voies aériennes à l'intoxication prolongée.

Le tabac porte également son action sur les poumons. On l'a accusé de déterminer de la pneumokoniose (pneumokoniose tabagique, Iovanovich [1] ; mais celle-ci paraît être une pure hypothèse. Plus vraisemblable est la possibilité d'emphysème, à la suite d'abus du toxique ; Blatin (2) insiste sur ce point, et cette lésion se verrait plus fréquemment peut-être en Orient où l'usage du narghileh nécessite un effort inspiratoire assez marqué.

Beaucoup plus intéressante est l'étude de la dyspnée d'origine tabagique ; le fait est actuellement bien prouvé et de nombreuses observations en font foi ; l'asthme tabagique est aujourd'hui bien connu. Par contre, d'autres auteurs ont signalé l'heureuse influence du tabac sur les crises d'asthme : Trousseau (3), en particulier, insiste sur l'analogie de ce toxique avec la belladone et sur sa valeur thérapeutique. Lui-même, ayant éprouvé de violents accès d'asthme, raconte avoir été soulagé par l'usage de cigares : ce fait, en apparence paradoxal, s'explique aisément depuis que Hahnemann a démontré que l'action d'un corps variait suivant sa dose utilisée ; à doses modérées le tabac rend les mouvements respiratoires plus amples et plus rapides par excitation des vagues ainsi que l'a prouvé Claude Bernard. Mais l'abus du toxique provoque, après une phase passagère d'excitation, une paralysie des centres respiratoires du bulbe. D'où une dyspnée *sine materia* pouvant revêtir le type Cheyne-Stokes, ainsi que le signale Huchard (4). Dans la majorité des cas, la gêne respiratoire

(1) IOVANOVIICH, *Contribution à l'étude de l'angine de poitrine tabagique* (étiologie et pathogénie), th. Paris, 1897.

(2) In th. JAUCENT, *loc. cit.*

(3) TROUSSEAU, *Cliniques méd. de l'Hôtel-Dieu*.

(4) HUCHARD, Action générale du tabac sur l'organisme, *Bull. méd.*, 1889, p. 643-659.

n'atteint pas cette acuité, et le praticien a sous les yeux tout le tableau de l'asthme vulgaire essentiel : « Subitement, après une orgie de tabac, le sujet éprouve, dit Fossard (1), une sensation analogue à celle que produit la privation d'air ; il lui semble que sa respiration s'arrête et qu'il est menacé d'asphyxie ; alors il suspend toute occupation, fait des inspirations lentes et profondes, des expirations rapides et ce n'est qu'après un certain temps employé à ces efforts respiratoires que l'anxiété et la dyspnée disparaissent. Si l'auscultation est pratiquée au moment où le fumeur éprouve ces phénomènes subjectifs, elle permettra de constater que pendant l'accès dyspnéique, l'air ne cesse pas un instant de pénétrer dans toute l'étendue des poumons et que, pendant ce temps aussi, le cœur bat normalement ou présente à peine quelques intermittences. » Ce pseudo-asthme nicotinique, sans gravité aucune, qui cesse avec la suppression du tabac, est assez fréquent. Il survient surtout le soir, quand l'organisme est intoxiqué (Peter, Jacquemart [2], Russo-Giliberti [3]) en rapporte une observation que nous résumons ici en quelques lignes :

Il s'agit d'un jeune homme de 24 ans qui présenta, à la suite d'abus du tabac, des crises d'asthme. Ces crises cessèrent quand le malade renonça aux cigares et évita de séjourner dans une pièce viciée par la fumée du tabac ; le sujet était fort nerveux et c'est là, suivant l'auteur, une cause prédisposante pour faire naître l'intoxication à des doses comparativement faibles.

La même dyspnée peut apparaître chez le jeune ouvrier dans les Manufactures de l'Etat, mais il s'agit dans ces cas non plus d'une détermination toxique sur un point de l'organisme, mais bien d'un empoisonnement général (Pla).

Il nous reste un dernier point à traiter : le rôle du tabac dans les affections pulmonaires. Tassinari, Israël, Virchow, Jankau ont vu dans ce toxique un excellent microbicide et les recherches

(1) FOSSARD, *Empoisonnement par la nicotine et le tabac*, th. Paris, 1876.

(2) In PELLET, *Les effets du tabac sur l'organisme*, th. Montpellier, 1897.

(3) RUSSO-GILIBERTI, Dell'asma tabagico, *Boll. della Soc. d'igiene di Palermo*, I, nos 9 et 10.

récentes entreprises par Kerez (1), Trillat (2), Arnold (3), recherches que nous avons rapportées plus haut, paraissent leur donner raison. D'autres médecins, au contraire, considèrent à juste titre le tabac comme un irritant local des voies respiratoires et le condamnent d'une manière absolue. On conçoit combien la question est intéressante pour le praticien, étant donné le nombre de tuberculeux pulmonaires fumeurs. Sans aller jusqu'à l'ancienne opinion de Monin qui voyait dans l'usage du tabac un véritable moyen de défense contre la bacillose, il ne paraît pas que cette maladie soit plus répandue dans les Manufactures de l'Etat que dans les autres industries. Toutefois, d'une manière générale, on doit défendre le tabac à tout tuberculeux pulmonaire, même lors de la première période d'infection. Cette interdiction s'impose *a fortiori* chez le tuberculeux avancé, plus particulièrement encore lors de forme hémoptysante et lors de tuberculose laryngée. La fumée, en dehors même de ce dernier cas, entretient une toux opiniâtre et détermine au niveau des voies aériennes supérieures des poussées inflammatoires qui prédisposent à l'infection bacillaire chez le pulmonaire. Ces considérations ne s'appliquent pas au malade atteint de tuberculose osseuse, dont l'appareil respiratoire est indemne ; toutefois l'irritation chronique du pharynx et du larynx peut à la longue amener une localisation du bacille de Koch en ces régions.

§ 6. — Le cœur et les vaisseaux de l'homme soumis à l'intoxication tabagique chronique.

Peu de questions ont été aussi peu approfondies que l'influence du tabac sur le cœur et les vaisseaux, et tout récemment les recherches entreprises sur l'athérome expérimental d'origine tabagique — recherches que nous avons exposées plus haut —

(1) KEREZ, Sur l'action du tabac sur le bacille tuberculeux, *Corresp. Blatt. f. Schweiz. Aerzte*, n° 1, p. 19, 1^{er} janvier 1894.

(2) TRILLAT, Présence du formol dans la fumée de tabac, *C. R. Soc. Biol.*, 12 novembre 1904.

(3) ARNOLD, De l'influence exercée par la fumée de tabac sur le développement des micro-organismes pathogènes, *Lancet*, 4 mai 1907.

sont venues démontrer quel puissant intérêt s'attachait à ce problème des rapports du tabac avec les divers troubles cardiovasculaires.

Depuis longtemps, les auteurs ont signalé l'existence chez les fumeurs de symptômes subjectifs, tantôt légers et fugaces, tels que les névralgies, tantôt plus accusés, comme l'*angor pectoris* : tous signes de gravité différente et de pronostic variable que nous voudrions passer en revue dans ce chapitre.

Tout fumeur ne présente pas fatalement des accidents de cet ordre, et ici encore se retrouve une certaine prédisposition tenant à l'éréthisme vasculaire préexistant, à une altération fonctionnelle du myocarde relevant d'une infection antérieure, enfin et surtout à un certain degré de nervosisme qui joue en plusieurs cas un rôle évident. Apanage du fumeur ancien en général, quoique le fait puisse se rencontrer chez un jeune, plus susceptible en raison même de la non-accoutumance au toxique, l'angine apparaît en général brusquement sans prodromes, fréquemment à la suite d'un excès de tabac, le plus souvent la nuit. Le patient qui s'était endormi dans un parfait état de quiétude se réveille subitement ; une souffrance étrange siégeant dans la région précordiale est survenue : sensation d'étau, de barre enserrant la poitrine, suivant les comparaisons classiques, cette douleur extrême irradie dans l'épaule, le bras et la main du côté droit. L'angoisse du sujet est très prononcée ; il s'assoit dans son lit, n'osant faire un mouvement ; tantôt il se prend le pouls, s'attendant chaque instant à le voir faiblir, alors que les battements continuent à être réguliers ; tantôt il cherche instinctivement à calmer sa douleur en appliquant la main sur la région précordiale. Il modère sa respiration, effrayé de cette impression de « mort prochaine » dont il se rend parfaitement compte. Souvent des sueurs froides couvrent le visage. Un temps variable se passe : la douleur disparaît subitement et le patient s'endort avec l'appréhension de voir revenir le syndrome les nuits suivantes. C'est là, pourrait-on dire, la crise d'alarme, plus dramatique dans la majorité des cas qu'elle ne comporte de danger réel.

Sous le coup de ces troubles, le fumeur prend la résolution de

renoncer au tabac, et pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines, il évite soigneusement de s'intoxiquer. Mais peu à peu, le tableau des symptômes éprouvés par lui perd dans son souvenir le caractère angoissant qu'il présentait ; et un jour cet homme est entraîné à se livrer à nouveau à sa passion favorite. Quelquefois une seconde crise éclate dans la nuit qui suit. Parfois, au contraire, comme elle ne se produit pas, le patient est encouragé à persévérer dans son habitude, et alors survient une seconde attaque d'angor avec les mêmes symptômes.

Telle est l'angine de poitrine le plus souvent observée. En fait, chaque angineux fait sa crise à sa manière et a des réactions qui lui sont propres. Tel n'accuse que des douleurs supportables, tandis qu'un autre se plaindra d'une souffrance dont son imagination ne saurait donner l'idée. Tel n'aura qu'une crise, mais elle sera mortelle d'emblée ou sera précédée d'une ou deux « crises d'alarme ». Tel encore n'éprouvera qu'une sensation vague, des palpitations ou une impression de pesanteur dans la région précordiale sans aucune irradiation. Chez d'autres malades encore, l'angine aura ses caractères classiques, mais elle éclatera toujours sous l'influence d'une même cause telle qu'une dyspepsie. C'est dire que l'étude du syndrome comporte une foule de types cliniques :

1. — La précordialgie occupe parfois tout un côté du thorax, parfois au contraire demeure bien localisée dans la région sternocostale gauche. Très souvent même on ne saurait à proprement parler prononcer le mot de douleur ; il s'agit plutôt d'un cœur irritable, sensible, dont l'existence se révèle brusquement au patient et d'une manière passagère par des palpitations. Ces palpitations, effroi du malade, surviennent sans cause apparente, surprennent l'individu assis à sa table de travail ou le réveillent la nuit et persistent quelques instants à peine ; parfois aussi elles ne se montrent guère que lors d'un effort même minime et commandent le repos. La répétition de ces crises entraîne chez les sujets une certaine appréhension, attire leur attention sur leur cœur qu'ils croient malade. Ce sont les faux cardiaques de M. Josué (1).

(1) JOSUÉ, Les faux cardiaques, *Bull. méd.*, 1^{er} février 1905.

II. — A un degré plus élevé, cette douleur névralgique revêt le type de l'angine de poitrine névralgique décrite autrefois par Peter (1) et Cuny (2).

III. — Enfin vient le type classique. Signalée d'abord par Kreysig, Graves, Beau, Stokes, l'angine de poitrine tabagique a été décrite depuis par une foule de cliniciens dont les principaux sont Gélinau, Fonssard, Vallin (3), Leudet (4) et M. Huchard (5) en a donné une description magistrale qu'ont précisée récemment Patte (6) et Iovanovich (7) dans leur thèse. C'est elle qui a fait l'objet de notre description.

IV. — Signalons la forme vaso-motrice (Huchard), avec vertiges, dyspnée, sensation d'affaiblissement extrême et refroidissement des extrémités.

V. — La forme gastro-tabagique (Huchard) où l'angor éclate après le repas, consécutive à des troubles dyspeptiques, principalement la nuit, de fréquence et de durée essentiellement variables (Robin) (8).

Quel pronostic comporte l'angor pectoris d'origine tabagique ? Il dépend des conditions où le syndrome est apparu, de la répétition des crises et de leur mécanisme même. Souvent plus dramatiques qu'effrayantes, ces crises doivent dans certaines circonstances (âge, asthénie du myocarde, etc.) entraîner des réserves étant donné la possibilité de mort subite.

Nous pourrions donner de nombreuses observations des divers types cliniques signalés ci-dessus, mais nous croyons qu'il est inutile de les produire ici, l'existence de tous ces troubles étant bien connue des praticiens. Aussi nous contenterons-nous de citer quelques faits des plus concluants :

(1) PETER, *Clin. méd.*, 1873, 1, p. 443.

(2) CUNY (Florian), *Tabac et tabagisme*, th. Paris, 1885.

(3) VALLIN, Sur quelques accidents causés par le tabac, *Revue d'hyg. et de police sanit.*, 20 mars 1883, anal. in *Journ. de méd. et de chir.*, 1884, p. 217.

(4) LEUDET, *Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu de Rouen*, p. 571, 1874.

(5) HUCHARD, *loc. cit.*

(6) PATTE, *loc. cit.*

(7) IOVANOVIH, *loc. cit.*

(8) ROBIN, *Les maladies de l'estomac*, 2^e édition, 1904.

Obs. I (personnelle). — Il s'agit d'un jeune homme de 27 ans, étudiant en médecine, de bonne santé habituelle, qui depuis l'âge de 18 ans fait de grands excès de tabac (un paquet de 40 grammes de scaferlati ordinaire tous les deux jours). Les appareils digestifs et respiratoires sont sains, et le cœur bat régulièrement avec une légère accentuation du deuxième bruit à la base. De temps en temps, sans aucune périodicité, cet homme est pris brusquement de douleur dans la région précordiale, douleur plus effrayante par son siège que par son intensité. Elle apparaît quelquefois au cours de la marche ou lors de la montée d'un escalier ; instantanée, elle disparaît aussi vite qu'elle était survenue. Elle se montre parfois au repos, la nuit réveillant le malade qui porte la main à son cœur et se plaint de palpitations. Le pouls est régulier, légèrement hypertendu. Remarquant le rapport de ces crises avec l'abus du tabac, ce jeune homme a renoncé à son plaisir favori et depuis n'a plus ressenti aucun trouble de cette nature.

Obs. II (résumée), d'après VALLIN. — Un jeune officier était atteint depuis un an d'attaque d'angine de poitrine : douleur rétro-sternale atroce, avec engourdissement douloureux à la région gauche du cou ; angoisse extrême, pâleur de la face, sueurs froides, tendance à la syncope, respiration profonde, suspicieuse, lenteur du pouls, 52 pulsations avec irrégularités et intermittences. Cet état d'anxiété précordiale dure 20 minutes, puis la douleur se calme, la coloration de la face redevient normale ; il ne reste qu'un grand accablement et une tendance au vertige dans la position verticale. L'auteur incrimine l'usage du tabac en l'absence de toute autre cause : le malade cependant affirmait avoir cessé de fumer depuis plusieurs mois, mais l'enquête montra qu'il passait plusieurs heures par jour dans une chambre occupée par des fumeurs et qu'il s'intoxiquait par la fumée des autres. Cette cause supprimée, les crises qui se reproduisaient depuis longtemps une ou deux fois par jour, disparurent en effet très rapidement.

Obs. III, d'après VALLIN. — Le 21 décembre 1882, je recevais dans mon service un fonctionnaire d'un service public, âgé de 49 ans, qui me donnait les renseignements suivants : quatre jours avant, le 18 décembre, au cours d'une santé relativement bonne, il venait de quitter son bureau et se rendait chez un ami où il était invité à dîner ; tout d'un coup, il sentit une vive angoisse précordiale, des vertiges, et il tomba sur le boulevard des Italiens, en lipothymie presque complète. On lui donna les premiers soins chez un pharmacien qui nota une lenteur extraordinaire du pouls ; il prit quelques cordiaux, et au bout d'une heure, il pouvait prendre part de bon appétit au dîner auquel il était convié. Toutefois, le lendemain, il éprouva de fréquents maux de tête, des bourdonnements d'oreille, des vertiges et il fut forcé d'entrer le 21 à l'hôpital.

Voici quels phénomènes je constatai : l'intelligence est parfaite, et le

malade donne lui-même les renseignements qui vont suivre : la face est pâle et il a une légère tendance à la syncope quand la position ne reste pas horizontale. Le symptôme dominant est le ralentissement extraordinaire du pouls, qui ne bat que 24 fois à la minute : la pulsation est d'ailleurs forte, large ; il n'y avait à cette époque que de rares intermittences. L'auscultation du cœur ne révèle aucun bruit anormal ; les bruits sont sourds, éloignés, le champ de matité est restreint, les pulsations cardiaques sont faiblement perceptibles à la palpation ; la pointe du cœur bat à deux centimètres au-dessous et en dedans du mamelon, il n'y a jamais eu d'anasarque ; actuellement, nulle trace d'œdème des membres ni des poumons, pas d'albuminurie. Toutes les deux heures environ, reviennent des crises syncopales, pendant lesquelles le malade voit tout tourner autour de lui ; il a des bourdonnements d'oreille, ne perd pas absolument connaissance, mais est incapable de faire un mouvement : ces crises sont précédées et accompagnées d'une anxiété précordiale très vive, sans douleurs localisées, mais avec suffocation et dyspnée ; il s'y joint parfois des intermittences et des arrêts du cœur, que le malade perçoit très bien sans toucher son pouls. Je crus tout d'abord, malgré l'ampleur du pouls, à l'existence d'une dégénérescence graisseuse du cœur, avec adhérence complète du péricarde, à une symphyse cardiaque consécutive, à une affection rhumatismale ancienne.

Le malade, en effet, avait eu une violente attaque de rhumatisme poly-articulaire pendant qu'il était prisonnier en Allemagne, en 1870-1871. En 1872, hydarthrose du genou droit qui récidive à la suite d'une chute de cheval, et dont le traitement exige l'immobilité dans une gouttière pendant plus d'un an. En 1874, nouvelle atteinte de rhumatisme articulaire, avec iritis qualifiée rhumatismale. C'est depuis ce temps, mais surtout depuis 1877, que le malade a commencé à se plaindre d'accidents au cœur ; fréquemment, sans cause appréciable, il était pris d'éblouissements, de malaise général, et il a constaté maintes fois que, dans ces crises, le cœur ne battait que 28 à 30 fois à la minute. D'ailleurs, après plusieurs traitements aux eaux d'Amélie-les-Bains, pour son hydarthrose, la santé était redevenue bonne, et le malade pouvait librement vaquer à ses occupations.

Je croyais donc pouvoir attribuer à des troubles de nutrition du parenchyme cardiaque survenus au cours d'un rhumatisme, et peut-être à une péricardite ancienne avec adhérences, les accidents observés chez mon malade. L'infusion forte de café donnée à plusieurs reprises dans la journée, associée à du vin généreux, ne diminua en rien les accidents ; elle me sembla même rendre les crises plus fortes et plus fréquentes ; je dus supprimer le café et insister surtout sur une alimentation substantielle. Le malade avait d'ailleurs une faim impérieuse, véritablement morbide, il était obligé de faire un ou deux repas au milieu de la nuit, sous peine de défaillance.

J'avais porté un pronostic grave, et je croyais la vie gravement menacée. Cependant au bout de 8 à 10 jours, la lenteur extrême du pouls com-

mença à diminuer, les syncopes devinrent plus rares et l'angoisse précordiale était moins vive. Le pouls remonte à 40 et 60, mais avec des intermittences toutes les 5 ou 6 pulsations; un mouvement un peu brusque dans le lit amenait souvent un véritable affolement du cœur; l'on pouvait alors compter 120 à 140 pulsations par minute, interrompues par de fréquentes intermittences.

Un jour, dans une visite faite à l'improviste, je trouvai le malade fumant une cigarette; je lui recommandai d'éviter sévèrement l'usage du tabac qui pouvait aggraver son état. Le malade m'apprit alors que depuis douze jours il n'avait pas songé à fumer, et que l'odeur du tabac lui était encore désagréable, mais qu'en temps ordinaire il fumait d'une façon incessante. Jadis, il était un fumeur raisonnable, mais pendant le très long séjour qu'il avait dû faire à l'hôpital en 1873, le membre maintenu dans l'immobilité à cause de l'hydarthrose, il avait, pour dissiper son ennui, contracté l'habitude de fumer sans relâche. Il consommait pour 50 à 60 centimes de tabac par jour, et depuis cette époque il avait continué ses excès. C'était donc bien au cours et à la suite d'une atteinte grave de rhumatisme qu'il avait commencé à souffrir du cœur, mais il fallait peut-être rattacher les troubles de circulation bien moins à une lésion des tuniques du cœur, qu'aux excès du tabac coïncidant avec cette maladie. L'absence complète de bruits anormaux, comme aussi l'absence de tout commémoratif indiquant une endo péricardite au cours des attaques antérieures m'inclinèrent à penser qu'il n'y a ici que des troubles du système nerveux du cœur, sans lésion des valvules et du parenchyme. Nous avions d'ailleurs un moyen direct de confirmer le diagnostic : afin de démontrer au malade la nécessité de renoncer complètement, absolument à l'habitude de fumer et au voisinage des fumeurs, je l'invitai à céder un jour à la tentation et à fumer un cigare un peu fort. Une première fois, le malade ne put fumer que la moitié environ d'un cigare de 15 centimes; il fut pris de malaise, d'angoisse précordiale, de tendance à la syncope et constata immédiatement après, et dans les heures qui suivirent, une grande fréquence avec irrégularités du pouls. Il fut forcé de se coucher, de garder la position rigoureusement horizontale et le lendemain, à la visite, le pouls qui ne battait que 60 par minute, avait une intermittence après 3 ou 4 pulsations, alors que les jours précédents les intermittences étaient rares. Une autre expérience analogue fut faite pendant le séjour à l'hôpital à une époque plus avancée de la convalescence et donna des résultats encore plus marqués.

D'ailleurs, les accidents si graves en apparence du début ne durèrent pas plus de dix jours. Dans les premiers jours de janvier, la tendance à la syncope et le ralentissement du cœur ayant cessé, le malade voulut se lever; mais la faiblesse était extrême comme après une maladie longue et très grave; les membres inférieurs étaient devenus si faibles, que je dus m'assurer qu'il n'y avait aucune paralysie proprement dite; il fallait soutenir

le malade sous les bras pour lui permettre d'aller de son lit à son fauteuil.

Cette faiblesse extrême des jambes persista plusieurs jours et ne céda que progressivement au bout d'une semaine et plus. Le rétablissement toutefois fut complet ; la sortie de l'hôpital eut lieu le 23 janvier, il n'y avait alors aucune trace de sucre ni d'albumine dans l'urine, non plus que d'œdème des extrémités ni de bruit anormal au cœur. Depuis cette époque, j'ai rencontré plusieurs fois le malade, il m'assure qu'il se porte bien tant qu'il s'abstient de fumer. Il a eu l'occasion de s'assurer de nouveau que l'usage même très modéré du tabac ramène chez lui des accidents analogues à ceux qui avaient nécessité son entrée à l'hôpital.

Obs. V, d'après LETULLE, in HUCHARD. — M. L..., 42 ans, ancien officier, excellente santé antérieure, aucune maladie, aucun excès alcoolique, contracte dès 18 ans la fâcheuse habitude de la cigarette et pendant une vingtaine d'années fume journellement 30 à 60 cigarettes de caporal.

Vers 39 ans, vives contrariétés ; chagrins profonds, la guerre franco-allemande le décide à organiser un corps de francs-tireurs. Pendant 3 mois, il vit en partie double : la nuit en embuscade, le jour, maire d'une ville importante de l'Ouest, occupée à plusieurs reprises par les Allemands. En 1871, chagrins domestiques prolongés, se sépare de sa femme.

En 1872, première attaque d'angine de poitrine survenant après une période de troubles digestifs tenaces : inappétence, dyspepsie flatulente ; continue cependant ses excès tabagiques.

En juin 1873, mort subite après le déjeuner, quelques malaises vagues l'avaient décidé à faire sa sieste après le repas. On le trouve mort dans son lit dans l'attitude du sommeil.

Autopsie. — Intégrité absolue de tous les organes ; les centres nerveux et le cœur ont été examinés avec la plus minutieuse attention.

Le cœur en particulier n'offrait aucune trace d'altération valvulaire. Les artères coronaires ont été ouvertes et étaient perméables et vides. L'aorte parfaitement souple, nullement athéromateuse, n'est pas épaissie ; l'orifice est suffisant. Les reins, le foie, la rate, l'intestin et l'estomac étaient sains ; ce dernier organe rempli d'aliments en voie de digestion.

La cause de la mort subite nous a paru devoir être imputée à une crise d'angine de poitrine terminée brusquement par syncope : le malade souffrant, était monté se déshabiller et s'était étendu sur son lit. La syncope ne l'a donc pas saisi subitement. Aucun désordre dans l'attitude du cadavre ou dans l'état des objets environnants ne pouvait donner à supposer qu'il y ait eu lutte contre la mort imminente ; d'ailleurs, aucune lésion imputable à une asphyxie par suffocation. Pas trace de poison ingéré.

Obs. VI, d'après HUCHARD. — Le Dr E..., âgé de 28 ans, d'une constitution forte, d'un tempérament arthritique, fumait depuis des années du matin au soir. La cigarette était allumée à la précédente, il n'y avait d'arrêt que pendant les repas. Dans le courant du mois de novembre 1882, il fut pris d'un accès d'angine, se répétant presque toutes les nuits pendant

qu'il était couché, et se traduisant par un sentiment de suffocation subite avec constriction thoracique, et irradiation douloureuse dans le bras gauche. Effrayé de ces accès, le Dr E... cesse brusquement de fumer du jour au lendemain, et 8 jours après, il n'avait plus que des accès légers et beaucoup moins pénibles. Pendant un mois encore il fut sujet à des crises peu prolongées de constriction thoracique qui survenaient après une marche trop rapide ou après un effort quelconque. Enfin un mois et demi après le premier accès, il ne ressentit plus rien. L'abstinence du tabac dura pendant un an sous mes yeux ; les accès ne reparurent plus.

Nous pourrions citer d'autres observations, elles sont aujourd'hui fort communes, et nous prions le lecteur de se reporter au travail de M. Huchard (1) et aux thèses de Patte (2) et d'Iovanovich (3).

Le mécanisme variable de ces crises (spasme ou sclérose coronariennes, troubles dyspeptiques), si l'on admet l'opinion de M. Huchard, fait comprendre qu'elles puissent se rencontrer à tout âge. Suivant Decaisne, elles se verraient plus particulièrement dans l'adolescence, lors de l'établissement de la puberté, mais à mesure que l'homme avance en âge, par suite des multiples intoxications et infections auxquelles il est soumis, il offre plus de sensibilité à l'accès angineux. Ces douleurs précordiales se voient, le fait découle de l'analyse des cas rapportés ci-dessus, ordinairement chez les fumeurs. Toutefois, on les a signalées chez les priseurs ou les chiqueurs ainsi que dans le personnel des Manufactures. On connaît encore mal les causes prédisposant à l'*angor pectoris*, émotions (Leroy de Méricourt), travail intellectuel excessif, veilles prolongées, douleurs morales, séjour dans une pièce enfumée (épidémie de l'embuscade, Gelineau). Leudet (4) insiste sur l'hygiène défectueuse, l'alcoolisme, l'état de santé précaire ; il rapporte à ce propos plusieurs observations très démonstratives ; de même Huchard (5) et récemment Bolton

(1) HUCHARD, Angines de poitrine. *Revue de méd.*, 1883, p. 477.

(2) PATTE, *Des différents troubles causés par l'abus du tabac et en particulier des troubles cardiaques*, th. Lyon, 1890.

(3) IOVANOVIH, *Contribution à l'étude de l'angine de poitrine tabagique*, th. Paris, 1907.

(4) LEUDET, *loc. cit.*

(5) HUCHARD, *loc. cit.*

Bangs (1) virent à maintes reprises survenir les crises angineuses dans le décours d'une maladie infectieuse. Toutes ces raisons expliquent pourquoi l'angine éclate chez un fumeur qui, pendant longtemps, a pu faire impunément des excès de tabac, alors que maintenant il ne fume plus que modérément depuis quelques années : il semble que les fatigues de toutes sortes provoquent une sorte de surmenage du système nerveux et que le tabac ne fasse, pour ainsi dire, que combler la mesure. Sans doute existe-t-il là encore une susceptibilité individuelle que nous ne pouvons expliquer.

Au reste, comme l'a bien montré dernièrement Bureau (2), les accidents cardiaques dus au tabac offrent un tableau clinique tout différent suivant que l'intoxication est récente ou au contraire déjà prononcée. Rentrent dans les accidents cardiaques précoces, d'après cet auteur, les cardialgies, les palpitations et l'angor.

Tout autres sont les accidents cardiaques tardifs. Précédés ou non des phénomènes morbides vus ci-dessus, ils se montrent chez les vieux fumeurs, que le tabac ait été consommé en excès ou non ; la douleur peut se rencontrer à cette phase, mais sans le caractère angoissant qu'elle avait précédemment. Les symptômes dominants sont une tendance au vertige, une sorte de malaise indéfinissable qui fait redouter au malade une syncope et le tient éveillé la nuit ; les battements du cœur sont ralentis mais réguliers, et il n'est pas rare de constater une chute du pouls de 80 à 60. Vallin a vu même celui-ci tomber à 24 pulsations. Souvent aussi surviennent certaines intermittences, parfois sous forme d'une arythmie rythmée. Tous ces troubles, contrairement aux accidents cardiaques précoces, sont tenaces, fort rebelles, alors même que le tabac est supprimé complètement. Ce fait, déjà relaté par Vallin et plus récemment par Bureau, doit attirer notre attention : contrairement à l'opinion classique, il n'est pas rare de voir ces signes cardiaques durer un, et même deux ans, bien que

(1) BOLTON BANGS, Some observations on the effects of tobacco in surgical practice, *Med. Record*, 14 mars 1908, p. 421.

(2) BUREAU, Accidents cardiaques tardifs dus à l'intoxication tabagique, *Gaz. méd. de Nantes*, n° 22, 1907 ; anal. in *Journ. de méd. et de chir.*, 25 sept. 1907, p. 696.

l'intoxication ait été suspendue. L'amélioration est fort lente et le plus léger retour au poison favori provoque aussitôt une recrudescence des symptômes observés.

Tous ces faits sont bien connus. Nous pourrions citer à cet égard des observations de Chapman, de Leroy, de Méricourt ; nous rapporterons seulement le cas de Decaisne, comme étant très démonstratif.

Obs., d'après DECAISNE (1). — X..., 15 ans ; cet enfant, d'une vive intelligence, fait ses études dans un lycée de Paris, je le connais depuis l'âge de 6 ans, il m'avait paru toujours d'une santé parfaite. Il avait 15 ans quand sa mère me consulta pour des épistaxis auxquelles il était très sujet depuis deux mois. Je fus frappé d'abord de la pâleur et de l'amaigrissement de ce garçon que j'avais vu si frais auparavant, et comme sa sœur était phthisique, je commençai par ausculter la poitrine : les poumons étaient sains, le cœur était le siège de palpitations assez fortes et par 15 ou 20 battements, je constatai une intermittence très marquée qui coïncidait avec l'arrêt du pouls à la radiale. Le stéthoscope me donnait le bruit de diable aux carotides, le sang présentait une diminution notable des globules, aucune mauvaise habitude et hygiène excellente. J'attribuai cette altération du sang à une croissance un peu fatigante et je le soumis à un régime particulier, ferrugineux, quinquina, etc... Après trois mois de traitement, le mal s'aggrava ; on était à l'époque des vacances, et j'engageai sa mère à le conduire aux bains de Dieppe.

A son retour, c'est-à-dire six semaines après, je l'examinai et les désordres que j'ai décrits persistaient toujours. L'appétit était peut-être meilleur.

C'est alors qu'un ami de la maison me confia qu'il avait remarqué que mon malade, trompant toute surveillance, fumait depuis deux ans plusieurs cigares par jour. Mon jeune collègue m'avoua, en effet, qu'il fumait toutes les fois qu'il en trouvait l'occasion et qu'il dissimulait cette habitude par toutes les ruses inimaginables.

J'avais affaire à un garçon intelligent et qui avait confiance en moi. Je lui fis comprendre les dangers auxquels il s'exposait, il me promit de ne plus fumer et il tint parole.

Quatre mois après, il avait repris tous les signes de la santé, à part les intermittences du pouls qui persistèrent pendant près d'un an.

Il m'avoua qu'à partir du moment où il avait commencé à fumer, il avait éprouvé un goût prononcé pour les liqueurs fortes.

(1) DECAISNE, Sur l'intermittence des battements du cœur et du pouls par suite de l'abus du tabac à fumer, *C. R. Acad. des Sciences*, 30 mai 1864, t. LXIII, p. 1017.

Le même auteur a observé 43 femmes qui fumaient ou qui séjournaient dans une atmosphère pleine de fumée de tabac. Sur 8 d'entre elles il a noté, comme il l'avait fait antérieurement chez des hommes et des enfants, des intermittences du cœur très marquées. A l'appui de cette opinion, Artigalas (1) rapporte trois cas d'intermittences cardiaques vraies, indépendantes de toute lésion organique, observées chez des ouvrières de la Manufacture de l'Etat de Bordeaux, qui étaient âgées de 24 à 32 ans.

La nature de ces différents accidents, d'origine tabagique, a été diversement interprétée par les auteurs. Pour M. Huchard, et nous nous rallions à cette théorie, il n'y a pas une, mais plusieurs variétés d'angor toxique :

Une première variété relevant d'un spasme des coronaires ;

Une deuxième variété, produite à la faveur de troubles dyspeptiques retentissant sur le cœur ;

Enfin une troisième variété vraie, opposée aux autres syndromes liés à une coronarite, à la sclérose des artères nourricières du cœur.

Cette pathogénie de l'angine de poitrine des fumeurs a été attaquée par plusieurs cliniciens, car on a observé parfois la mort à la suite d'une crise sans qu'on pût relever à l'autopsie aucune sténose coronarienne. D'autre part, la douleur occupe, dans le tableau des crises angineuses, une place prédominante que n'expliquent nullement les données de M. Huchard. Aussi à côté de médecins invoquant soit directement la névralgie, soit la névrite du plexus cardiaque, d'autres font jouer un rôle à la distension cardio-vasculaire. Pour Merklen et son élève Teissier notamment, à l'origine de toute souffrance précordiale, existerait une distension brusque du myocarde, qu'il s'agisse d'angor vraie, conditionnée par une sténose coronarienne ou d'une fausse angine. Cette distension brusque du myocarde déterminerait une irritation des extrémités nerveuses du plexus cardiaque. Pour Vaquez (2), il s'agirait avant tout d'une élévation de la tension artérielle re-

(1) ARTIGALAS, Des troubles fonctionnels de la circulation dus à l'influence du tabac chez les ouvrières des Manufactures, *Rev. sanit. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, n° 6, p. 147, 25 février 1884.

(2) VAQUEZ, Angine de poitrine et tension artérielle, *Bull. Soc. méd. des hôpitaux*, 22 juin 1906.

tentissant aussitôt sur le ventricule gauche et sur l'aorte à son origine : « Ce n'est pas à la distension cardiaque comme le veut M. Merklen, dit M. Vaquez, qu'il faut attribuer le rôle le plus important dans la pathogénie de l'angor pectoris par hypertension, mais à la dilatation aortique à l'origine du même vaisseau : le retentissement immédiat de cette dilatation sur le plexus cardiaque répond à la fois bien mieux aux conditions anatomiques et à la symptomatologie. » Or, l'on sait que le tabac est avant tout un poison hypertenseur, quel que soit le mécanisme intime de cette hypertension. Celle-ci a été mise récemment en évidence par Barazzoni (1) dont les conclusions ont été contrôlées par Hesse (2). Ce dernier s'est livré à ce propos à des recherches fort intéressantes ; il a constaté chez différents sujets pris au hasard qu'après l'acte de fumer un, deux ou trois cigares sans interruption, dans la majorité des cas, la tension artérielle s'élevait, mais dans des proportions variables avec chaque individu ; quelquefois on apercevait une légère accentuation toute passagère du second bruit aortique, en outre de la tachycardie pouvant revêtir le type paroxystique (obs. II. Hoffmann). Celle-ci est à opposer au cas de pouls lent permanent uniquement d'origine nicotinique, comme Luzetti et Bianchetti et dernièrement Grassmann (3) en ont rapporté des observations. Cette affinité spéciale du tabac pour les vaisseaux nous explique pourquoi le pouls d'un fumeur invétéré est dur, serré, concentré (pouls tabagique de Huchard).

L'usage du poison longtemps prolongé retentirait suivant plusieurs cliniciens sur la structure du myocarde et ferait apparaître diverses lésions vasculaires. Les Anglais, en particulier Chapman (4), ont depuis longtemps décrit sous le nom de « tobacco

(1) BARAZZONI, L'intoxication tabagique et son importance dans l'étiologie de l'hypertension artérielle, *Gaz. med. Italiana*, n° 34, 35, 36, 37, août-septembre 1905.

(2) HESSE, De l'influence exercée par le tabac sur la circulation, *Deutsches Archiv f. klin. Med.*, 1907, LXXXIX, 5-6.

(3) GRASSMANN, Influence de la nicotine sur l'appareil circulatoire, *Münch. med. Wochens.*, 14 mai 1907.

(4) CHAPMAN, Le tabac, cause de dilatation et d'hypertrophie du cœur ; le cœur tabagique, *Med. News*, 31 décembre 1892.

heart » l'hypertrophie et la dilatation du cœur d'origine tabagique. Ordinairement ces accidents disparaissent ou s'atténuent avec la suppression de l'intoxication. En voici une observation tirée du mémoire de Chapman :

Obs. (résumée) d'après CHAPMAN. — M. K., âgé de 31 ans, d'une rare énergie, appelait l'auteur le 20 février 1892 ; après un exercice cet homme avait éprouvé une sensation de défaillance ; il avait chancelé, mais néanmoins avait été encore capable de gagner son lit avant de tomber. Il n'avait jamais perdu entièrement connaissance ; les pupilles étaient contractées ; la bouche ouverte ; la respiration était difficile, précipitée (environ 30 à la minute) ; la main était placée sur la région précordiale, siège de douleurs fort aiguës. Le pouls était très mou, irrégulier (de 100 à 104 à la minute) ; les extrémités recouvertes de sueurs froides. L'auscultation montrait que les bruits du cœur étaient faibles et rapides, la faiblesse des battements portant également sur le premier et le second bruits. Je prescrivis une injection hypodermique de nitroglycérine et d'atropine, des applications chaudes aux extrémités, des sinapismes au cœur et le repos absolu.

Le 21 février, par mensuration, on constatait que le cœur était légèrement hypertrophié ; sa pointe battait dans le sixième espace intercostal à un pouce environ de la ligne mamelonnaire. Or ce malade avait usé du tabac depuis sa huitième ou neuvième année. La première attaque était apparue dès l'âge de 18 ans, et les autres dans l'espace de trois à deux ans s'étaient succédé, les crises se rapprochant de plus en plus et devenant plus sévères. L'haleine était courte dans l'effort et incidemment éclataient au niveau du cœur des douleurs qui s'opposaient à tout travail. Le tabac fut alors supprimé complètement et la digitale administrée pendant quelques jours ; la guérison suivit. L'usage du tabac fut repris deux ou trois semaines après l'attaque décrite ; quelques mois plus tard une autre crise se montra le 5 octobre 1892, soit 5 mois après la cessation de l'intoxication. Chapman procéda à un examen minutieux du patient : bien qu'il n'y ait pas eu d'attaque récente, l'hypertrophie du cœur n'était que très légèrement modifiée, mais le premier et le second bruits étaient à peu près normaux et le pouls battait 80 à la minute, le malade demeurant assis.

L'action du tabac sur les vaisseaux ne paraît pas moins évidente. Contrairement à Potain, et récemment Lancereaux (1) qui nient le rôle de ce toxique dans la genèse de l'athérome et font de l'hypertension la conséquence et non l'origine de l'altération

(1) LANCEREAUX, L'artério-sclérose, sa pathogénie, son traitement, *Acad. de méd.*, séance du 2 juin 1908.

vasculaire, pour Huchard, Robin, la simple élévation de la tension artérielle peut déterminer à la longue ces lésions. Sans doute, nous n'avons pu expérimentalement reproduire qu'exceptionnellement l'athérome nicotinique, mais ce fait paradoxal en apparence, s'explique aisément : de ce qu'on rapporte en clinique humaine, des observations d'artérite d'origine tabagique, il ne s'en suit pas que le tabac en soit l'unique facteur. En réalité, le plus souvent, ces malades sont âgés, soumis depuis leur naissance à de nombreuses infections et intoxications parmi lesquelles l'auto-intoxication d'origine alimentaire de Huchard. Toutes ces causes, bien qu'ayant passé inaperçues, favorisent puissamment l'apparition de lésions vasculaires. Le tabac agit comme agent déterminant par la longue durée de l'empoisonnement et par son élection spéciale pour le système circulatoire. Ces réserves étant faites, voici quelques observations qui prouvent nettement l'existence de ces troubles :

Obs. I, d'après RÉNON, LAEDERICH et MAZOUX (1). — Ce malade, âgé de 58 ans, employé sur les champs de courses, entre à la Pitié pour de violentes douleurs dans le pied gauche très cyanosé, le 19 octobre 1903. Ces douleurs ont débuté il y a 5 ans dans la jambe gauche ; cela rendait le travail du malade pénible, car il devait faire 3 kilomètres à pied pour se rendre à son champ de courses et il était obligé de faire des arrêts en route pour se reposer. Cette claudication intermittente devint plus intense il y a 7 mois ; le malade souffrait dans les deux jambes après avoir marché pendant 200 ou 300 mètres, et les deux pieds, mais surtout le pied gauche, devenaient froids et cyanosés.

L'examen du patient nous met en présence d'un homme grand, fort bien musclé, mais très pâle. On constate de suite un peu de paralysie faciale gauche ayant débuté 4 mois auparavant, accompagnée d'une légère parésie du bras gauche, complètement disparue aujourd'hui. L'attention est de suite attirée sur la jambe et le pied gauches ; le pied gauche est gonflé, rouge, marbré, refroidi surtout au niveau du gros orteil. Celui-ci est violet et on le compare même à un « bouquet de violettes ». Les autres orteils sont aussi cyanosés. Les battements de la pédieuse sont diminués à leur partie inférieure. Quand on recherche la sensibilité, on trouve une anesthésie prononcée, étendue sur tout le dos du pied et totale au gros orteil.

Le malade se plaint d'une sensation de froid prononcée aux mains, aux

(1) RÉNON, LAEDERICH et MAZOUX, Claudication intermittente et thrombose de l'aorte abdominale chez un tabagique, *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 3 février 1905.

pieds, aux oreilles et au nez. Il souffre de douleurs sourdes et continues sur tout le pied, mais principalement au niveau du gros orteil, augmentées par la pression et même par le simple contact des draps. Parfois des douleurs paroxystiques, dues au froid, si on met la jambe en l'air. lui arrachent des cris. Le malade se plaint encore de palpitations cardiaques, il semble avoir présenté deux ou trois fois de légères crises d'angine de poitrine avec sensation de constriction précordiale et quelques irradiations douloureuses dans l'épaule gauche.

A l'auscultation du cœur, on constate une arythmie très marquée sans souffle et sans autre bruit anormal. Cette arythmie se retrouve au pouls qui est irrégulier et tendu. Le foie est normal ; on ne constate rien aux poumons. Les urines, peu abondantes (1.200 gr.), troubles, contiennent un peu d'albumine. Il n'y a pas de sucre et la réaction d'Ehrlich est négative. Tels sont les symptômes révélés par l'examen.

Les antécédents personnels ne révèlent ni syphilis ni alcoolisme. A l'âge de 20 ans, le malade reçut un coup de foret de marchand de vins dans la région du cœur, et il aurait, dit-il, senti son cœur battre violemment et jusqu'à ces dernières années, pendant 35 ans, il a fait des excès de tabac, fumant un paquet de 50 centimes par jour.

Le diagnostic porté à l'entrée du malade fut le suivant : cardio-sclérose arythmique ; artérite généralisée avec syndrome de Raynaud chez un tabagique. L'évolution marqua la marche progressive des lésions. Malgré une médication antispasmodique et hypotensive énergique (trinitrine, nitrite d'amyle, valériane), les phénomènes s'aggravèrent. Les douleurs devinrent plus vives, des phlyctènes apparurent sur la face dorsale du gros orteil, de plus en plus refroidi ; les battements de la pédieuse cessèrent d'être perceptibles. De temps à autre, des paroxysmes douloureux, atroces, arrachaient des cris au malade. Le 5 novembre, la gangrène du gros orteil était manifeste, les téguments étant noirs dans sa partie antéro-externe et la peau environnante dure, sèche et racornie. La jambe gauche est engourdie et la palpation du mollet est douloureuse. Le malade a de l'oppression, de l'angoisse, le pouls est à 110, arythmique.

Pendant le mois de novembre, les paroxysmes douloureux se rapprochent, la gangrène sèche du gros orteil s'accroît et un sillon d'élimination se présente nettement. Deux ulcérations lenticulaires avec suintement séro-purulent se développent sur la face interne du petit orteil et sur la face externe du quatrième. A la fin de novembre, le malade est oppressé, il a des râles de bronchite dans la poitrine et les derniers jours du mois ne sont qu'un long martyre douloureux, les paroxysmes s'étant encore accentués au pied gauche. Le 2 décembre, l'état s'aggrave encore ; la gangrène gagne peu à peu les autres orteils, surtout le deuxième et le cinquième. Le malade maigrit, ses facultés intellectuelles diminuent ; il a du subdélire, par moments, il a de véritables absences et souvent des idées fixes.

Le 3 décembre, le malade s'empare d'un couteau et veut se suicider, mais on le lui enlève à temps des mains, d'ailleurs il n'en aurait pas la

force, car il tombe rapidement dans le coma, la bouche ouverte et râlant. Il succombe le 4 décembre 1903 à 6 heures du matin, sans être sorti du coma.

Autopsie. — L'autopsie faite 27 heures après la mort devait nous révéler des lésions absolument surprenantes :

Le poumon droit était emphysémateux, le poumon gauche congestionné dans son tiers moyen.

Le foie, du poids de 1.550 grammes, était dur, manifestement cirrhotique.

Les reins sont déformés, globuleux et présentent de nombreuses bosselures irrégulières, leur donnant un aspect lobulé ; le droit pèse 150 grammes et le gauche 215 grammes. A la coupe ils présentent des infarctus multiples, les uns récents et noirâtres, les autres, anciens et blanchâtres ; les dépressions de la périphérie correspondent à ces infarctus.

Les capsules surrénales ne présentent pas de lésions macroscopiques.

La rate, pesant 170 grammes, est dense et très dure ; elle est parsemée d'infarctus.

L'appareil *cardio-vasculaire* est le siège de lésions d'une rareté exceptionnelle.

Le cœur, volumineux, rempli de nombreux caillots, pèse 700 grammes avec les caillots et 500 grammes sans les caillots ; les valvules sont saines. Il existe cependant un peu d'athérome sur le bord de la mitrale. Il existe des caillots dans l'auricule gauche et l'auricule droite.

L'*aorte*, disséquée sur place, ne présente extérieurement aucune modification de forme ni de calibre ; pas de rétrécissement, pas de dilatation, pas de bosselures. Mais dans la moitié inférieure de sa portion abdominale, elle forme un tube rigide et dur, ne se laissant pas aplatir sous le doigt. Lorsqu'on l'incise, on ne trouve dans sa crosse et dans sa portion thoracique que quelques plaques d'athérome jeune, peu nombreuses, peu étendues et non encore ulcérées. L'*aorte* abdominale est au contraire complètement remplie par un caillot fibrineux blanc jaunâtre parfaitement organisé, adhérent intimement aux parois du vaisseau. Ce caillot se termine à sa partie supérieure par un thrombus plus récent, brun-violacé, et assez friable, en forme de cône, dont le sommet tronqué et arrondi s'arrête au niveau de l'orifice de l'artère mésentérique inférieure qui est complètement libre ; cependant le caillot envoie deux petits prolongements qui s'arrêtent complètement à l'entrée de ces artères ; celles-ci présentent des petites plaques d'athérome non ulcérées.

Sur une coupe transversale, on constate que la lumière de l'*aorte* est complètement oblitérée par le caillot ; le diamètre de l'artère est normal, de 19 millimètres ; ses parois sont épaissies irrégulièrement. Le caillot présente au centre une petite fente, un petit pertuis par lequel la pression fait sourdre une gouttelette de sang. La thrombose de l'*aorte* se retrouve avec le même aspect sur toute la longueur du vaisseau au-dessous des artères rénales, et jusqu'à sa bifurcation ; elle se prolonge même dans les

deux artères iliaques primitives, externe et interne, à droite et à gauche.

Au membre inférieur gauche, nous n'avons malheureusement pu prendre que l'artère fémorale également thrombosée. Mais au membre inférieur droit, nous avons pu nous procurer tout le tronc artériel principal (artères fémorale, poplitée, tibiale antérieure et pédieuse); partout nous avons retrouvé un aspect comparable à celui de l'aorte; tous ces vaisseaux sont complètement oblitérés. Nous n'avons trouvé aucune altération sur la veine cave, les veines iliaques, fémorales et tibiales.

Les artères du cerveau sont toutes parsemées de plaques blanchâtres et épaissies; la sylvienne droite est la plus atteinte. La coupe de l'hémisphère gauche ne présente rien d'anormal. A droite, au contraire, on est frappé par l'existence d'une énorme cavité ventriculaire et par l'atrophie considérable des noyaux gris, de la couche optique en particulier; on constate, en effet, un énorme foyer de ramollissement ancien situé en avant des couches optiques.

L'examen histologique de l'aorte pratiqué par M. M. Géraudel et par l'un de nous, a montré dans les tuniques aortiques l'existence de cellules embryonnaires infiltrant ces tuniques et formant de véritables manchons autour des vaisseaux. La couche élastique est peu altérée, sauf en un point où elle a cédé, envahie par une formation de cellules embryonnaires faisant communiquer entre elles les cellules nouvelles situées au dehors et au dedans de cette couche. Le caillot ne présente pas trace d'organisation: c'est une masse mal colorée, envahie par les cellules embryonnaires du côté où la couche élastique a cédé.

Somme toute, nous avons constaté une inflammation totale de l'aorte, une « panaortite », les zones inflammatoires étant plus particulièrement celles où prédominent les éléments musculaires lisses. Il semble, d'après la disposition de la zone inflammatoire naissante, que le processus s'est établi de dehors en dedans, systématisé par rapport aux vasa vasorum. Il s'agit donc d'une thrombose et non d'une embolie.

Obs. II, d'après RÉNON (1). — Ce cas concerne un malade de 65 ans ayant habité pendant longtemps l'Orient où il avait contracté l'habitude de fumer beaucoup toute la journée, toute la soirée et une partie de la nuit; il ne cessait de fumer la cigarette et toute sa famille en faisait autant. Atteint depuis longtemps d'aortite avec double souffle à l'orifice aortique, il fut pris dans les trois dernières années de sa vie de claudication intermittente. D'abord légère, celle-ci devint rapidement intolérable: cet homme ne pouvait faire dans la rue plus de 50 mètres sans être obligé de s'arrêter complètement, tant ses souffrances étaient vives. Il prenait alors une voiture et il se sentait renaître dès qu'il était assis: « La vie ne m'est agréa-

(1) RÉNON, Le tabac et l'appareil vasculaire, *Journ. des praticiens*, 27 mai 1905, n° 24.

ble, disait-il, qu'au-dessus de mes jambes », expression pittoresque indiquant bien l'état physique et moral du malade. Les jambes, les pieds et les mains étaient le siège d'une asphyxie locale très marquée, avec refroidissement des extrémités, augmentant rapidement au moindre effort. Il y a trois ans, on vint me chercher au milieu d'une nuit d'hiver parce qu'il avait été pris tout à coup d'une oppression douloureuse des plus intenses. Quand j'arrivai près de lui, il souffrait dans la région cardiaque et à peine eut-il le temps de me montrer le siège de son mal qu'il tomba raide mort sur son lit, succombant à un syndrome ayant les plus grandes analogies avec l'angine de poitrine. Le malade était arthritique, mais dans ses antécédents personnels, on ne trouvait pas d'autre affection que l'intoxication tabagique. Il n'avait jamais eu la syphilis et n'était pas alcoolique.

Cet homme a un fils âgé de 40 ans, ayant longtemps vécu en Orient et grand fumeur comme son père. Déjà, il présente les signes de tension artérielle élevée. Le second ton aortique est très frappé ; il existe un bruit de galop, et l'urine contient des doses quotidiennes de 20 à 50 centigrammes d'albumine ; la polyurie est manifeste. Ce malade se plaint continuellement de maux de tête ; on ne trouve pas d'autre cause que le tabac pour expliquer cette altération cardiorénale ; on ne relève dans les antécédents ni infection intérieure, ni syphilis, mais le malade est arthritique comme son père et il travaille beaucoup cérébralement. Malgré mes objurgations, il n'a pas cessé de fumer, et j'ai dû le prévenir des dangers sérieux qui le menaçaient s'il continuait l'usage de son toxique favori.

Obs. III, d'après RÉNON. — Ce cas concerne un homme âgé de 64 ans exerçant la profession de chapelier. Il était venu à notre consultation nous demander conseil pour une dyspnée intense dont il se plaignait depuis deux ans, dyspnée encore plus vive les dernières semaines. C'est un homme amaigri, très oppressé, au teint terreux. On ne trouve qu'un peu d'emphysème à l'auscultation du poumon. Au cœur, il existe un bruit de galop et une dureté presque clangoreuse du second bruit au niveau de l'aorte. Les sous-clavières sont surélevées, les carotides battent fortement, les radiales sont sinueuses et indurées, la pression est supérieure à la normale. Les urines sont très rares et elles contiennent de l'albumine. Le malade est donc atteint de néphrite interstitielle et de cardio-sclérose. Dans ses antécédents, on ne trouve aucune maladie infectieuse ayant pu léser le rein, il n'existe ni éthyliste ni saturnisme, ni syphilis. Ce malade avait des migraines caractérisées par des troubles de la vue, de la céphalée et des vomissements. Elles ont cessé après une attaque de choléra. Cet homme est un grand fumeur ; depuis sa jeunesse il fume des cigares ; il n'en fume que 5 à 6 par jour, mais il tient constamment à la bouche un cigare allumé ou éteint dont il mâchonne le bout. Il a fumé pendant 50 ans de sa vie et depuis un an, il a renoncé complètement à l'usage du tabac. Il a été très amélioré dans notre service par la médication suivante : régime lacté absolu, théobromine, émissions sanguines locales à l'aide de ventouses scarifiées.

L'action du tabac sur le système cardio-vasculaire paraît donc évidente. Eid (1) même, en 1900, reprenant l'opinion de Peter, a soutenu l'existence de lésions mitrales et surtout aortiques purement toxiques ; il les a constatées à maintes reprises chez de vieux fumeurs qui n'avaient, ajoute-t-il, jamais bu que de l'eau et chez lesquels aucune autre cause ne pouvait être invoquée. A ce propos, Rendu rappelait que dans un voyage en Corse, il avait été frappé du nombre insolite de lésions aortiques chez des individus qui tous étaient de grands tabagiques. Chez deux d'entre eux, la suppression du tabac amena la disparition des symptômes cardiaques. Ces faits doivent être rares et les causes d'altérations valvulaires étant multiples, il est bien difficile dans la pratique de faire la part de ce qui revient au tabac dans la genèse de ces lésions.

Beaucoup plus fréquents sont les troubles d'ordre vasculaire imputables à l'empoisonnement nicotinique. Les cas rapportés plus haut nous semblent fort démonstratifs, et Erb (2) s'est attaché dans une étude d'ensemble à tracer leur symptomatologie et à bien mettre en relief leur origine spéciale. Dans les cas types, l'individu atteint de cette affection singulière, ressent dans les deux jambes, après quelques pas, des douleurs de nature variable : fourmillements, sensation de pesanteur, crampes, engourdissement. Parfois les pieds et les jambes conservent leur coloration normale ; quelquefois ils deviennent blancs ou au contraire d'un rouge vineux. Les réflexes demeurent intacts ainsi que la sensibilité objective. Le pouls est petit, mal perçu et assez fréquemment manque dans les deux tibiales antérieures et les tibiales postérieures, plus rarement dans trois artères ou seulement dans deux ou une des quatre artères principales des membres inférieurs. La souffrance commande au patient l'arrêt immédiat ; plusieurs minutes se passent ; la douleur s'atténue et quelques pas sont possibles, mais aussitôt alors tous les symptômes réparaissent.

(1) Eid, Lésions valvulaires du cœur d'origine tabagique, *Congrès de Paris*, 1900.

(2) Erb, Ueber Dysbasia angiosclerotica « intermittierendes Huiken », *Münch. mediz. Wochens.*, 24 mai 1904, n° 24.

Ce syndrome qui coïncide souvent avec d'autres signes viscéraux d'artério-sclérose peut se cantonner à une jambe (dans la majorité des observations à la jambe gauche). A la longue il est susceptible de déterminer la gangrène sèche athéromateuse d'un orteil ou de toute l'extrémité d'un membre ; tel est le cas type de l'affection. Il n'est pas rare que les signes soient heureusement moins marqués : le pouls d'une artère de la jambe peut même faire défaut sans qu'il en résulte des conséquences fâcheuses pour la nutrition du membre. Parfois encore, tout se borne à quelques douleurs vagues, à une légère paresse de la marche, et en règle, ces troubles sont avant-coureurs du syndrome au grand complet qui survient, mais non constamment, à une époque plus ou moins éloignée.

La pathogénie de tous ces accidents est aisée à comprendre : le tabac détermine au niveau de l'aorte une sorte de spasme qui diminue d'autant l'irrigation sanguine ; cette gêne n'est guère perceptible lorsque les membres sont au repos, mais l'exercice nécessitant un apport sanguin plus considérable, ils sont en état de micropragie, d'où cette claudication intermittente (1). A un degré de plus, au trouble de la fonction succédera la lésion avec toutes ses conséquences.

De toutes les causes de la « dysbasie angiosclérotique » ainsi que l'appelle Erb (2), le tabac en est la plus fréquente. Les chiffres que donne cet auteur à ce propos sont particulièrement intéressants.

(1) SOLLIER (La claudication intermittente de la moelle, *Pr. méd.*, 24 octobre 1906, n° 85), après DEJERINE (*Rev. neurol.*, 1906, p. 341), a décrit une affection sensiblement analogue, due à une irrigation insuffisante de la moelle, mais dans cette dernière, s'il y a claudication, du moins les battements artériels des membres inférieurs sont conservés, les réflexes sont exagérés, les troubles vaso-moteurs sont nuls, enfin toujours existent des troubles vésicaux et génitaux ; souvent on relève la présence d'un signe de Babinski positif et de clonus du pied : tous signes qui manquent dans la dysbasie d'Erb et qui nous permettent de comprendre que ce dernier syndrome relève d'une altération aortique et non d'une perturbation dans la circulation médullaire.

(2) ERB, *loc. cit.*

Sur 45 cas :

malades qui n'ont pas avoué avoir fumé	7 cas
malades qui fumaient modérément ou pas du tout.	13 »
malades qui fumaient beaucoup	10 »
malades qui fumaient énormément (1)	15 »

L'influence du tabac semble donc indéniable, et cette opinion trouve sa confirmation dans une autre statistique d'Erb où, sur 120 observations de claudication intermittente, ce clinicien rencontra seulement 7 femmes. Nous ne pouvons dès lors que souscrire aux recommandations de Hesse (2) qui défend l'usage du tabac dans les affections vasculaires, l'atrophie rénale, l'emphyème, lors de menace d'hypertension.

Il nous reste à dire quelques mots du sang de l'individu adonné au tabac. Diverses recherches entreprises chez nos animaux soumis à l'intoxication n'avaient fourni aucun résultat appréciable. Il en a été de même en clinique humaine. Decaisne a parlé de l'anémie des jeunes fumeurs et du teint décoloré gris et terne des ouvriers des Manufactures de l'Etat : Vas (3), d'une augmentation progressive des leucocytes coïncidant avec une diminution proportionnelle et notable du poids du corps : Petit (4), d'un abaissement du taux de l'hémoglobine et d'un abaissement du nombre des hématies. Nous n'avons jamais trouvé de modifications dans la constitution du sang, chez plusieurs grands fumeurs observés à cet égard : la numération globulaire a toujours été normale ainsi que la quantité d'hémoglobine.

(1) C'est-à-dire 40 à 60 cigarettes ou de 10 à 15 cigares et plus par jour. Dans un cas même le malade fumait 8 à 10 pipes et prisait.

(2) HESSE, *loc. cit.*

(3) VAS, De l'intoxication chronique par la nicotine et l'alcool, *Archiv. f. experim. path. u. Pharma.*, XXXIII, 2 et 3, p. 141.

(4) PETIT, Contribution à l'étude physiologique du tabac et à son action sur l'organisme, *Progrès méd.*, 28 novembre 1903, n° 48, p. 441.

§ 7. — Le système nerveux de l'homme soumis à l'intoxication tabagique chronique.

Il n'est pas d'individu usant du tabac depuis de longues années qui n'ait ressenti plus ou moins profondément ses effets sur le système nerveux. Cette constatation ne date pas d'hier et les détracteurs de l'intoxication ont rapidement exagéré ses méfaits. Pour n'en citer que quelques exemples, Jolly (1) a parlé de plusieurs reprises de paralysie générale nicotinique ; Grisolle et Blanchet, Sandras de démence paralytique. De même pour Bourdin (2), Lefebvre (de Louvain), l'aliénation mentale devenue si fréquente relèverait de l'accroissement de la consommation du tabac. Bourdin, à ce propos, cite même quelques statistiques, mais sans tenir compte des conditions de la vie moderne profondément modifiée et d'intoxications surajoutées à la tête desquelles il convient de placer l'alcoolisme. Sans verser dans ces exagérations, il serait puéril de nier les méfaits du tabac sur le névraxe, et dans notre période contemporaine, le surmenage intellectuel, les soucis journaliers qu'impose le trac des affaires les ont bien mis en évidence. Aussi comprendra-t-on facilement que cette forme particulière d'intoxication se voit surtout dans les professions dites libérales, chez les boursiers, les hommes de lettres, les politiciens, les médecins, les avocats, etc., tous individus soumis à une cérébration intense et souvent recherchant dans l'usage de la cigarette un délassement qui leur est plus qu'à tout autre nuisible. Poison nervin par excellence, le tabac trouvera ainsi chez le prédisposé de par ses antécédents, des conditions éminemment favorables à son action.

Les troubles auxquels donne lieu le nicotinisme peuvent se ranger artificiellement sous différents groupes :

Troubles moteurs ;

Troubles sensitifs ;

Troubles intellectuels.

Toutefois, il est rare de voir l'intoxication être monosympto-

(1) JOLLY, Article : Angine de poitrine, in *Dict. en 15 vol.*, 1883.

(2) BOURDIN, *Le tabac*, 1882.

matique et ne se révéler par exemple que par du tremblement. Bien souvent, le tabagique trembleur souffre d'algies diverses et se plaint d'amnésie. Aussi l'ordre suivi par nous n'a-t-il qu'une valeur purement schématique et n'est-il établi ainsi que pour rendre la description plus aisée.

1^o Troubles moteurs.

Dans cette classe rentre le tremblement, le vertige et accessoirement d'autres phénomènes plus rares.

Le tremblement d'origine tabagique est assez rapide (7 à 8 oscillations par seconde), plus marqué le matin, il s'atténue au moins dans les cas légers au cours de la journée. Puis il tend à devenir permanent, susceptible cependant de disparaître avec la cessation du nicotinisme, comparable sous ce rapport au tremblement caféique avec lequel il offre de grandes analogies. Il se montre principalement dans les actes qui nécessitent une certaine habileté et particulièrement l'écriture. Commande-t-on en effet à un tabagique trembleur d'écrire : dès que la plume est près du papier, l'incertitude des mouvements est évidente au début, les lettres sont tracées comme par secousses. Ce même défaut de précision se retrouve quoique à un degré moindre aux membres inférieurs ; il n'est pas rare, comme nous l'avons signalé plus haut, de constater chez le fumeur, au lendemain d'une intoxication plus grande, une certaine hésitation dans la démarche ; les pieds semblent mal assurés sur le sol. On comprend dès lors que certains auteurs aient pu parler d'ataxie nicotinique : le mot paraît gros, mais il n'est pas absolument invraisemblable lorsque l'organisme a été vraiment saturé de tabac.

On doit être plus réservé sur les accidents épileptiformes d'origine nicotique dont Hastings s'est fait le rapporteur (épilepsie chez un jeune fumeur, guéri par l'interdiction du tabac), ces crises indéniables dans le cas d'empoisonnement aigu, nous semblent devoir être rares autrement, et peut-être dans le cas d'Hastings le tabac agissait-il comme simple agent provocateur d'une névrose latente.

Par contre, fréquemment, le fumeur se plaint de tressaute-

ments musculaires. Ceux-ci se montrent à toute heure de la journée en un point quelconque du corps, principalement dans les muscles de l'omoplate, du dos ou de la poitrine ; ce sont de petites secousses, de véritables tressaillements, indolents, et durant quelques minutes à peine.

Tous ces faits ont été diversement expliqués. Rosenthal invoque une excitation des terminaisons intra-musculaires des nerfs moteurs secondairement paralysés ; Cl. Bernard une contracture des vaisseaux musculaires. Vulpian penche pour une intoxication directe du bulbe et de la protubérance par la nicotine. De même Guès (1) opine pour « une contracture vasculaire anémiant le bulbe et non les muscles eux-mêmes ; d'où anémie bulbaire toute passagère avec ses conséquences.

Nous pensons que la pathogénie de ces accidents n'est pas une. Certains paraissent relever d'une modification locale des vaisseaux, d'un défaut d'irrigation. Tel est le cas de cette incertitude, de cette hésitation dans la marche, et là faut-il invoquer sûrement un spasme artériel. Par contre, d'autres symptômes relèvent d'un trouble bulbaire probablement par suite du même mécanisme, d'un spasme vasculaire. Cette hypothèse semble vraisemblable quand on considère les rares cas de crises épileptiformes avec pouls lent permanent et paraît évidente lors des vertiges des fumeurs dont il nous reste à dire quelques mots.

Déjà rencontré au cours d'intoxication tabagique où il s'associe à des nausées, des sueurs froides, de l'anxiété précordiale le vertige peut revêtir deux types, tantôt un état vertigineux prolongé, tantôt un état passager, à la suite d'excès, alors que le sujet est à jeun (2). En dehors de ces circonstances où il paraît conditionné par des troubles dyspeptiques, le vertige apparaît plutôt chez le fumeur du matin, principalement, dit Decaisne, chez les personnes présentant de l'anorexie, de l'intermittence du pouls. Fréquemment, il s'accompagne de céphalalgie surtout localisée aux tempes, de dyspnée et de prostration. La poitrine semble serrée et des sueurs froides couvrent le visage. Cet état fort pénible pour

(1) GUÈS, article : Tabac, in *Nouv. Dict. de méd. et chir. pratiques*, de JACCOUD.

(2) Cf. DEJERINE, In *Tr. Path. gén.* de BOUGHARD, T. V.

le malade a une durée variable et disparaît avec la cessation de l'intoxication. Tous ces faits résultent pour Decaisne (1) d'une anémie passagère du bulbe, et non pas, comme le veut Laborde, de la fixation sur l'hémoglobine de l'oxyde de carbone résultant de la combustion du tabac. Ci-dessous sont quelques observations de troubles moteurs d'origine nicotinique.

Obs. I, d'après LAURENT (2). — M. B..., âgé de 36 ans, employé de commerce, fume depuis l'âge de 12 ou 13 ans (quantité par jour, 2 cigares et 5 ou 6 cigarettes), aucun antécédent nerveux héréditaire. Bonne santé antérieure sauf quelques excès alcooliques. Il ya deux ans, il fut pris presque subitement de vertiges. Un jour, ils furent tels qu'il s'affala sur un banc des boulevards et qu'on dut le transporter chez lui. La guérison survint au bout de quelques jours de traitement. Huit jours après, retour des mêmes accidents et ainsi quatre à cinq fois de suite. Le médecin pensa alors à conseiller la suppression du tabac. Le malade s'y soumit. Cette fois les accidents disparurent pour ne plus revenir.

Pendant plus de trois mois, B... se porta admirablement et n'eut plus de vertiges, mais il lui a été impossible de revenir, je ne dis pas à l'abus, à l'usage du tabac. Quand après diner, même après un diner raisonnable et très sobre, il fume une cigarette, il est pris immédiatement d'éblouissements ; les oreilles lui tintent, ses paupières s'alourdissent, il a une sensation de vertige et se sent prêt à se trouver mal. En même temps, il a une sensation de constriction dans la région épigastrique ; puis surviennent des nausées et enfin des vomissements et de la diarrhée. Au bout d'une demi-journée, ces accidents s'apaisent et tout rentre rapidement dans l'ordre. Le même phénomène se reproduit chaque fois que B... fume, ne serait-ce qu'un cigare. Une seule cigarette produit des effets moins intenses et rarement des vomissements. Pour obtenir ce dernier effet, il faut deux ou trois cigarettes.

Pour bien s'assurer que ces accidents n'étaient pas dus à l'alcool ou au café, B... supprima le café et les liqueurs, même le vin. Il tenta alors de fumer un cigare : il fut envahi par les mêmes symptômes douloureux et menaçants. Quand B... entre dans un café ou une salle de spectacle où il y a beaucoup de fumée, il est pris de vertiges, de sensation de constriction à l'épigastre et il est obligé de sortir pour éviter les nausées et les vomissements.

Obs. II (résumée), d'après CORDIER (3). — L'auteur rapporte le cas d'un

(1) DECAISNE, Mémoire sur le vertige des fumeurs, *Bull. Acad. méd.*, séance du 15 mai 1888.

(2) LAURENT, *loc. cit.*

(3) CORDIER, *loc. cit.*

homme âgé de 60 ans qui, pendant longtemps, a joui d'une santé parfaite. Dès son enfance, il avait contracté l'habitude de fumer, consommant 40 et même 60 grammes de tabac par jour. Depuis deux ou trois années, quelques troubles digestifs étaient apparus s'accompagnant en outre de vertiges. Ce dernier symptôme avait pris une telle acuité que ce malade ne pouvait faire son métier de garde-chasse. Il était condamné à demeurer constamment dans son pavillon. Le traitement bromuré ne produisit qu'une légère amélioration, mais dès que l'usage du tabac fut supprimé, le vertige disparut ainsi que les troubles digestifs.

Obs. III (résumée), d'après ROBBINS (1). — L'auteur rapporte l'histoire d'un marchand espagnol âgé de 51 ans, qui commença à fumer dès 12 ans, augmentant brusquement sa consommation à l'âge de 36 ans. Peu à peu survinrent une agitation perpétuelle, une tendance à s'étudier, en même temps qu'un tic nasal et plus spécialement un tremblement du pouce de la main gauche. Pendant 13 ans, tous ces symptômes persistèrent et les médecins regardaient le sujet comme un neurasthénique, lorsque Robbins, constatant chez l'enfant de cet homme une amaurose nicotinique, fut amené à rapporter tous les troubles présentés par le père à une intoxication tabagique. La suppression immédiate de la cigarette détermina bientôt la guérison de tous les accidents.

Obs. IV (résumée), d'après ROBBINS. — L'auteur rapporte l'observation d'une passementière de 36 ans qui fumait depuis l'âge de 14 ans. Sauf quelques troubles dyspeptiques et intestinaux, sa santé était assez bonne lorsqu'apparut un tremblement des doigts qui augmenta rapidement. Robbins ne relevant dans le passé de cette femme aucune cause susceptible d'établir l'origine de ce symptôme, conseilla la suppression du tabac et rapidement, en moins d'un mois, le trouble disparut ainsi que la gastro-entérite.

2° Troubles sensitifs.

L'abus du tabac peut faire naître chez certains sujets des douleurs siégeant en une région quelconque du corps, surtout la région scapulaire (Richardière) (2), l'hypochondre droit. Ces algies revêtent les types les plus variés : tantôt elles se montrent en un point du thorax au niveau des fausses côtes, de l'omoplate, dans une étroite zone qu'on peut mal délimiter. Sourdes, plus gênantes

(1) ROBBINS, A contribution to the study of chronic nicotin intoxication of the nervous system, *Med. News*, 26 août 1905.

(2) RICHARDIÈRE, In *Gr. tr. méd.* BOUCHARD et BRISSAUD, III, 2^e éd.

que pénibles, constituant une sorte d'engourdissement, elles ont une durée de quelques heures à deux ou trois jours et le « point », suivant la dénomination qu'en donne le malade, vient à disparaître comme il était apparu. Tantôt encore, la douleur affecte un siège spécial qui peut prêter à l'erreur, l'épigastre, la région précordiale, d'où la précordialgie, à laquelle Gélinau (1), Liégeois (2), Peter (3), rattachaient une variété d'angor. Parfois encore, la douleur prend les caractères d'une véritable névralgie ; la névralgie faciale d'origine nicotinique en est un exemple. Cette dernière forme d'intoxication n'est du reste pas commune.

Beaucoup plus fréquente est la céphalalgie tabagique : c'est une sorte d'ivresse, avec lourdeur de tête, rendant la marche incertaine, succédant à un accès passager. Toute occupation devient impossible et le malade demeure le restant de la journée incapable de tout travail intellectuel ; la nuit seule, par le sommeil qu'elle apporte, amène la cessation de la douleur. Souvent la céphalalgie prend des caractères de l'hémicrânie et peut se compliquer dans ces cas de vomissements ; c'est la fausse migraine tabagique de Huchard. Parfois enfin, l'affection revêt le type complet de la migraine ophtalmique : ce fait est assez rare, mais nous avons eu la bonne fortune d'en relever quelques observations.

Obs. I (personnelle). — M. A. G..., étudiant, 20 ans, fumait depuis 16 ans ; antécédents héréditaires ou personnels nuls. Depuis 4 ans, ce jeune homme fait des excès de tabac, 30 grammes en moyenne par jour de scaberlati ordinaire, et souvent ajoute à sa consommation 2 ou 3 cigares de la Havane. Plusieurs fois il fut pris d'accès qu'il décrit ainsi : lorsque j'étais à mon bureau, au milieu de mes lectures, j'étais brusquement surpris par la perte de la vision de la moitié des lignes que je lisais ; cette phase durait quelques minutes. Comme je m'efforçais de continuer mon travail, j'éprouvais une sensation bizarre : je voyais d'abord tous les objets comme estompés à travers un brouillard léger ; alors apparaissait dans mon champ visuel une sorte d'étoile, dont l'éclat était fait de lueurs composées des couleurs de l'arc-en-ciel. Je n'en peux donner une meilleure idée qu'en la comparant à la sensation qu'on obtient en fixant un point lumineux lointain et en louchant légèrement. Quoi que je fasse, ce prisme lumineux

(1) GÉLINEAU, *Traité de l'angine de poitrine*, 1887.

(2) LIÉGEOIS, Des causes, de la nature de l'angine de poitrine (Concours Portal), *Acad. méd.*, Paris, 1886.

(3) PETER, *loc. cit.*

ainsi que je l'appelais, me suivait : que je tente de lire, que je regarde le ciel ou que j'essaie de reposer ma vue en fixant un endroit sombre. Cette période durait un quart d'heure en moyenne et la fin était annoncée par une migraine violente, en général sus-orbitaire, non accompagnée de vomissements, qui m'obligeait à gagner le lit. Ces symptômes disparaissaient après une nuit de repos. J'ajoute qu'une fois, pendant une minute, ma vue s'obscurcit complètement d'une manière toute passagère. J'eus ainsi quatre accès de migraine. A la fin, j'étais arrivé à les arrêter dès la sensation du prisme en mettant ma nuque sous un robinet d'eau froide et en gardant le repos pendant une heure. « Depuis cette époque, ce jeune homme a continué de fumer mais jamais il n'a éprouvé à nouveau ces troubles qui l'avaient naguère tant effrayé.

Obs. II (personnelle). — M. I..., chirurgien-dentiste âgé de 35 ans, sans antécédents héréditaires ou personnels susceptibles de nous arrêter, fume depuis l'âge de 18 ans d'une façon immodérée la cigarette. Fréquemment, il ressent les symptômes suivants : « Brusquement, dit-il, j'éprouve l'impression qu'un léger fil de coton voltige devant l'un de mes yeux. Plusieurs apparaissent ainsi, grossissent et semblent accélérer la vitesse de leur chute. Succède alors une sensation de brouillard qui me fait perdre toute mon acuité visuelle, je ne connais rien de plus intolérable pour la vue que cet état qui dure 10 à 15 minutes. » Dès que ces symptômes s'atténuent, survient alors avec plus ou moins de violence une migraine qui siège souvent dans la région sus-orbitaire. Le sommeil seul fait disparaître ce malaise.

Dans une sphère plus élevée, l'abus du tabac engendre une série de troubles plus ou moins profonds, parmi lesquels il convient de placer surtout l'amnésie et l'aphasie nicotiques (1). Malgré le grand nombre de fumeurs, ces symptômes ne se rencontrent pas aussi fréquemment pour plusieurs raisons que Chéreau (2) analyse fort judicieusement dans sa thèse : l'aphasie est souvent transitoire, et ne consiste guère parfois qu'en une difficulté de la parole, gêne qui peut passer inaperçue chez le vulgaire ; de plus, tout fumeur ne présente pas les conditions spéciales qui prédisposent à des accidents de cette nature. En dehors

(1) Nous avons réuni dans un même chapitre ces deux accidents car bien souvent, l'amnésie n'est que le prélude de l'aphasie, cette dernière ne se voyant que dans l'intoxication poussée à ses dernières limites.

(2) CHÉREAU, *Sur quelques cas d'aphasie transitoire chez des fumeurs*. Th., Paris, 1894.

de l'hérédité névropathique, facteur important mis en relief au début de ce chapitre, il est plusieurs circonstances favorisant puissamment l'apparition de l'aphasie : l'hygiène défectueuse, l'alcoolisme, l'existence de pyrexies, comme le prouve l'observation rapportée par Brion (1), la convalescence d'une affection grave, les fatigues physiques et surtout le surmenage intellectuel : toutes causes rendant le système nerveux plus susceptible à l'intoxication. Sans nier l'existence de l'aphasie nicotinique, il convient, croyons-nous, de réviser les observations qui en ont été données. C'est ainsi que Chéreau, dans sa thèse, relate un cas de Trousseau où l'aphasie paraît relever plutôt de l'urémie. De même, nous voyons que le décours des maladies infectieuses, pour ne citer qu'un exemple, est rangé dans les causes prédisposantes de l'aphasie tabagique : or, les travaux contemporains ont bien mis en évidence la possibilité d'une aphasie purement passagère, se montrant au déclin des pyrexies et due uniquement à un reliquat d'une intoxication microbienne ; ainsi en est-il de l'aphasie pneumonique de l'adulte. De même encore, l'alcool suivant les anciens auteurs, favorable encore à l'éclosion de l'aphasie tabagique, suffit en réalité à lui seul à créer ce symptôme indépendamment de tout abus nicotinique. Ces réserves étant faites, il nous faut décrire l'aphasie véritable.

Cet accident spécial aux vieux fumeurs est ordinairement précédé plus ou moins longtemps de perte de mémoire qui s'affaiblit peu à peu surtout après des excès de tabac. L'amnésie porte principalement sur les substantifs alors que les images visuelles sont fréquemment respectées et particulièrement sur les noms propres : tel adonné à la cigarette ne se souvient plus du nom de l'individu avec lequel il se trouve en rapports quotidiens. Les troubles augmentant, « le sujet, comme le dit Cacarrié (2), voit son vocabulaire réduit à quelques expressions banales ; il se sert à chaque instant des mots *machin*, *chose*, pour désigner les personnes ou les objets dont il ne peut évoquer le nom ». Dès que l'individu cesse de fumer, cette perte de mémoire disparaît, mais fort lente-

(1) BRION, th. Montpellier, 1866.

(2) CACARRIÉ, *Amnésies toxiques*, th. Paris, 1887.

ment (Périgord) (1). Tous les cas d'amnésie due au tabac sont pour ainsi dire calqués les uns sur les autres et le fait est d'ordre courant. Aussi n'en relaterons-nous pas d'observation et nous contenterons-nous de prier le lecteur de se reporter au travail de Rouillard (2).

L'aphasie tabagique apparaît en général brusquement, à la suite d'une intoxication plus forte que d'habitude, mais on retrouve toujours chez le malade cette perte de mémoire, symptôme avant-coureur de l'accident actuel. Le trouble du langage est purement passager, et en quelques heures, l'usage de la parole revient peu à peu, après une courte phase de bredouillement, qui cède rapidement. « La faculté perdue était seulement comme voilée et reparait à mesure que ce voile qui paraissait la couvrir, se dissipe » (Chéreau). Il peut se faire que l'aphasie soit le seul symptôme observé, mais le plus souvent, elle s'accompagne d'angoisse précordiale, de modifications du pouls, de vertiges ou même d'une hémiparésie droite qui quelquefois passe à gauche (Obs. II, Huchard) ; d'où ces types cliniques décrits par les anciens auteurs :

a) Forme ébauchée avec palpitations, cœur tumultueux et étourdissements ;

b) Forme simulant la congestion cérébrale avec hémiparésie droite et céphalée violente ;

c) Forme associée à l'angor pectoris dont l'observation de Giraudeau rapportée ci-dessous est un exemple.

Obs. I (résumée), d'après GIRAudeau (3). — Homme de 55 ans, fume dans la soirée deux cigares et un grand nombre de cigarettes de tabac d'Orient. Brusquement, en rentrant chez lui, il ne peut plus s'exprimer ; les substantifs lui échappaient complètement ; au contraire, la mémoire des adjectifs, des verbes était conservée à peu près intacte. Aucun trouble de motilité ; lourdeur de tête, vertiges et surtout « barre rétro-sternale », angoisse modérée ; battements du cœur précipités, inégaux et irréguliers ; pauses du pouls régulières toutes les 15 ou 20 pulsations suivies de 2 à 3 pulsations précipitées, durée deux heures. Peu à peu l'aphasie disparut ; les substantifs revinrent à la mémoire, les troubles du cœur furent plus

(1) PÉRIGORD, *De la fumée de tabac*, th. Paris, 1879.

(2) ROUILLARD, *Les amnésies au point de vue de l'étiologie*, th. Paris, 1885.

(3) In th. CHÉREAU.

longs à disparaître (48 heures) Le malade raconta alors qu'il était grand fumeur, vivant souvent dans une atmosphère enfumée, mais que jamais il ne prenait que des cigarettes de tabac d'Orient. Malgré la résolution de ne plus fumer, deux mois après, à la suite d'un dîner, le malade se remit à fumer une douzaine de cigarettes turques en deux heures ; même aphasie durant aussi longtemps avec troubles cardiaques persistant moins que la première fois. Aussi depuis cette époque, cet individu ne fume plus.

Obs. II, d'après BALLET (1). — L'auteur a provoqué chez lui plusieurs attaques d'aphasie transitoire par le tabac : Je n'avais conservé à mon service qu'un petit nombre de mots, et tout en m'analysant, je cherchais à dénommer les objets que j'apercevais autour de moi. Une dame passait à côté de moi avec un parapluie : je m'efforçai de prononcer le (mot) nom de cet objet dont j'avais la notion la plus nette, mais je n'aboutis qu'à quelques monosyllabes incohérents. J'évoquai cependant avec la plus grande facilité l'image auditive et l'image visuelle du mot ; je vis surtout à un moment donné le mot parapluie très nettement écrit. Il ne me manquait absolument à ce moment que la faculté de prononcer le mot Je cherchai à coordonner les syllabes qui le constituent, et tandis que j'articulais très bien : « parapet, obélisque », ma langue faisait à ma mémoire un infructueux appel, puis tout à coup, comme je tenais les yeux fixés sur l'image visuelle mentale du mot, le mot éclata pour ainsi dire et partit tout d'un jet : l'image visuelle avait ravivé l'image motrice, un moment effacée. »

Obs. III, d'après CORDIER (2). — E. M..., étudiant en médecine, 25 ans, santé parfaite et constitution vigoureuse ; aucun signe de maladie diathésique ; jamais d'accidents nerveux. De bonne heure, il a fait usage du tabac, usage devenu bien vite abusif. Dans ces derniers temps, il fumait 50 grammes et plus de tabac par jour. Cependant il ressentait de temps à autre de la céphalalgie, des vertiges et des troubles digestifs. Son caractère était devenu très irritable et souvent sans cause, il était pris d'accès de mélancolie affreuse. Un médecin, un clinicien éminent, après un examen attentif, porta le diagnostic de nervosisme qu'il attribua à tort à l'abus des plaisirs vénériens. Il conseilla le bromure de potassium et il y eut une légère amélioration. Pendant son séjour à Paris, les symptômes s'aggravèrent ; la mémoire, surtout la mémoire des noms, diminua d'une manière inquiétante. Les vertiges étaient fréquents ; l'appétit se perdait et la maigreur se prononçait chaque jour davantage.

Un jour, après être resté dans sa chambre en proie à une humeur noire,

(1) G. BALLET, *Le langage intérieur et les différentes formes de l'aphasie*, Paris, 1886, p. 118.

(2) CORDIER, *loc. cit.*

il fut pris en sortant d'embaras de la parole et de parésie du côté droit. Appuyé sur le dos d'un ami, il parvient à regagner sa chambre et après quelques heures, cette hémiplegie légère disparut. Mais quelques jours après, il fut pris également brusquement d'une nouvelle hémiplegie qu. cette fois siégeait à gauche. C'est alors qu'un ami lui conseilla de faire un usage plus modéré de tabac, il le suspendit complètement et ne suivit aucun traitement.

Rapidement les accidents disparurent ; son appétit reparut, ses palpitations cessèrent ainsi que sa céphalée et ses vertiges ; il reprit sa gaieté habituelle ; il jouit d'une santé parfaite et d'un riche embonpoint. Seule, la mémoire est lente à revenir, mais je dois dire qu'il a pris pendant longtemps du bromure de potassium à la dose très élevée de 5, 6 et même 7 grammes par jour. Aussi faut-il se demander si cette diminution persistante de la mémoire n'est pas l'effet du bromure plutôt que celle du tabac.

Obs. IV, d'après CAMUSET (1). — L'auteur rapporte l'observation de Georges T..., avocat, 28 ans, tempérament bilieux et robuste :

« Il est deux heures, je rentre d'une promenade que j'ai faite après déjeuner, je continue un cigare commencé. J'ai la tête tout à fait libre, aucune lourdeur, aucun étourdissement, je suis absolument dans mon état normal. Je m'assieds et je prends un journal. A mon grand étonnement, je n'en puis lire une seule ligne. Je ne peux même pas comprendre le titre de l'article. Je me mets au grand jour, croyant à un trouble visuel quelconque : cette bizarrerie persiste. Je fais quelques efforts d'esprit et bien que j'arrive à épeler intérieurement les mots, impossible de les relier entre eux et de leur donner un sens. Je jette le journal, je prends un livre et je vois avec un commencement d'inquiétude que le même phénomène se reproduit.

« C'était l'affaire Clémenceau. Le passage sur lequel j'étais tombé, page 4 du volume, commençait ainsi : « Je suis d'une famille plus qu'obscur. » Impossible de déchiffrer cette ligne. Je me mets à épeler les mots dans ma tête, syllabe par syllabe et il se produit une sorte de bégaiement intérieure : « Je... je... suis... suis... d'u... d'u..., etc. » ; alors avec une tension d'esprit plus grande et en faisant un prodigieux effort d'attention, je veux essayer de lire plus vite. Je parcours des yeux cinq ou six lignes ; je mets plusieurs minutes pour arriver au bout et je m'arrête enfin sans avoir pu comprendre, quelque effort que je fisse, un mot de ce que je lisais. A la rigueur je saisisais ce que voulait dire le mot : famille, les mots : ma mère ou à ma naissance, mais je ne pouvais relier les mots les uns avec les autres et avoir la moindre idée du sens de la phrase.

« Je ferme alors le livre et j'arrête les yeux sur la couverture où se trouvait le titre : Affaire Clémenceau. Nouvelle surprise, le mot Clémenceau

(1) CAMUSET, Cécité verbale avec hémianopsie droite et agoraphobie dues au tabac. *Union médicale*, 1879, XXVII, p. 961.

formait une seule ligne, en grosses lettres : je ne pouvais en voir que la moitié. Je voyais par exemple, enceau, en regardant plus à droite et le reste de la ligne absolument blanc ; ou bien, si je regardais plus à gauche, je voyais très distinctement Clém... et les autres lettres, enceau, absolument effacées. Je jette mon cigare par la fenêtre croyant qu'il était trop fort et que je lui devais ce malaise, puis je vais m'éponger le front pensant que l'eau le ferait disparaître, bien que cependant je n'éprouvasse aucune espèce d'indisposition. Je reviens à mon bureau, me proposant d'écrire sur une carte de visite ces mots : Vives et sincères félicitations. Je vous remets les cartes où à plusieurs reprises j'ai fait cette tentative, et vous pouvez juger vous même du résultat obtenu. Impossible d'écrire ; les mêmes lettres se reforment malgré moi sous ma plume, et par trois fois, interrompant le mot commencé, je repris une autre carte avec le même insuccès. Je les portai à ma femme en lui disant ce qui m'arrivait. J'éprouvais peut-être une légère difficulté à parler mais j'étais seul à m'en apercevoir. Ma femme ne s'en aperçut pas et fut seulement très surprise de ce que je lui disais. Mais je lui donnai mon explication en riant, de sorte qu'elle fut peu inquiète. Je me mis à parler haut, j'avais une tendance à doubler les syllabes exactement comme lorsque je voulais lire ou écrire. Et au milieu de tout cela, je me rendais parfaitement compte de mon état et je continuais à n'éprouver aucun malaise sensible. Tout à coup je sentis ma main droite s'engourdir, j'essayai de la frotter pour faire disparaître cet engourdissement, mais loin de diminuer, il augmentait et arriva bientôt à la moitié du bras. Je fus alors inquiet pour tout de bon ; je pris mon chapeau et, descendant rapidement l'escalier, je marchai d'un pas rapide à la recherche de mon médecin. Quand j'arrivai près de lui, tout était passé ; je parlais aussi facilement qu'avant et je ne pus que lui raconter rétrospectivement ce que j'avais éprouvé.

« Depuis je n'ai plus ressenti ce malaise mais pendant deux jours, j'éprouvai une sorte de crainte à m'appliquer à un travail de tête demandant une certaine contention d'esprit. J'attribue ce malaise passager à la fatigue que je m'étais imposée en travaillant non le jour, mais la nuit jusqu'à deux heures du matin depuis deux mois. »

Ces quelques observations nous démontrent que le tabac est un poison intéressant les cellules du cortex. Quant à connaître de quelle façon ce poison agit, quelles transformations subit la cellule imprégnée, il nous est à l'heure actuelle, impossible de le dire ainsi que d'expliquer l'affinité du toxique pour tel ou tel centre.

C'est justement à cause de cette élection singulière pour l'écorce, par suite de ses « propriétés intellectuelles », pour em-

ployer le mot de M. Legrain (1), que le tabac est recherché. Il apporte, en effet, dans le psychisme de l'individu des modifications plus ou moins profondes qui ont été décrites souvent, mais sous différents aspects, vu la réceptivité particulière de chaque sujet. Certains d'entre eux voient en lui un excitant nervin. « l'homme se sent plus vif, plus agile, plus léger, soit du côté de l'idéation qui s'amplifie, se transforme, soit du côté du sentiment qui s'exalte, soit du côté de l'imagination qui devient plus florissante et engendre une sorte de rêvasserie à l'état de veille, soit du côté de la volonté qui devient plus déterminée, plus fixe, plus arrêtée, soit du côté des centres sensoriels dont l'hyperexcitation se traduit par des hallucinations agréables » (Legrain). D'autres auteurs, bien loin de considérer le tabac comme un stimulant, en font un sédatif. C'est ainsi que suivant Rouillard (2) « la rapidité de l'action cérébrale et le libre cours des idées semblent être ralentis du fait de la nicotinisation ». L'observation citée ci-dessous est en faveur de cette opinion. Toutefois, il convient de faire quelques réserves, étant donné les conditions dans lesquelles sont apparus les troubles.

Obs. (résumée, d'après M. ХОРОКОВ (3). — Cet auteur relate le cas d'une malade de 23 ans, hystérique et nerveuse, qui s'habitua lors de maux de dents à se servir de tabac à priser en le mettant derrière la joue. Lorsque l'odontalgie guérit, l'usage du tabac resta ; cette femme le prenait dans la bouche en l'enveloppant préalablement dans une mousseline ; ce produit provoquait chez elle une sensation agréable de défaillance et de demi-assoupissement ; après quoi survenait une humeur très gaie. Le traitement par l'hypnose donna de très bons résultats.

En fait, la vérité se trouve à la fois dans les deux opinions précitées. A petites doses, le tabac a une action stimulante des centres intellectuels. C'est, pour emprunter la comparaison heu-

(1) LEGRAIN, Etude sur les poisons de l'intelligence, *Annales médico-psychol.*, 1891, p. 30, 215, 377.

(2) ROUILLARD, Effets du tabac sur l'intelligence et en particulier sur la mémoire, *L'Encéphale*, 1886, n° 3, p. 336.

(3) ХОРОКОВ, De l'intoxication chronique par le tabac, *Revue (russe) de psychiatrie, de neurologie et de pathologie expérimentale*, 1903, n° 4, p. 262, anal. in *Revue Neurol.*, 1904, p. 74-75.

reuse de M. Richet, l'analogue de la pointe de champagne, de l'hyperidération que produit l'alcool en petite quantité, mais la physiologie nous a démontré que l'abus d'excitants des centres nerveux amenait fatalement leur dépression. Comme le dit Carnot (1), « à petites doses et au début de leur action, les substances toxiques déterminent une suractivité physiologique ou anatomique ; à grosses doses ou ultérieurement, elles déterminent, au contraire, une insuffisance qui peut aller jusqu'à la déchéance complète de la fonction et de l'élément cellulaire ». Dès lors, l'individu, à moins de dépasser la quantité de tabac à laquelle il est accoutumé, ne retire guère de son intoxication qu'un bénéfice tout passager ; ce qui domine, ce sont les phénomènes de dépression, une sorte de torpeur, d'asthénie, de somnolence même. On comprend, par ces effets du tabac sur le cortex, que certains littérateurs, artistes, l'aient vanté, car l'intoxication même crée chez eux un état psychique particulier, favorable à la nature de leur production, les mettant dans des conditions spéciales où leurs facultés intellectuelles sont plus ou moins modifiées. Suivant les cas, suivant l'étendue de la nicotinisation, on verra donc se développer une série de troubles les uns en rapport avec une sorte d'excitation cérébrale, d'autres, au contraire, caractérisés surtout par des phénomènes de dépression.

L'insomnie marque le plus faible degré de l'excitation d'ordre tabagique. Elle est fréquente, quelquefois s'étend à toute la nuit, plus souvent elle n'est que partielle, apparaît alors après le premier sommeil, dure de deux à quatre heures et fait place parfois de nouveau à un sommeil agité.

L'influence du tabac se retrouve encore à l'état de veille comme une cause possible d'excitation avec hallucinations visuelles. Sans parler de ces faits décrits par Brodie sous le nom de *delirium tremens nicotinique*, nous faisons allusion au cas de subdélire décrit par Bougon et par Gallié (2), de même nature. Toutefois ces

(1) CARNOT, in *Tr. Méd. et Thérap.* BROUARDEL et GILBERT, 2^e édit. Intoxications, p. 40.

(2) GALLIÉ, Note sur un cas de délire nicotinique, *Gaz. Hôp. de Toulouse*, 2 février 1889.

cas sont exceptionnels et ne doivent être acceptés qu'avec les plus grandes réserves.

Chez d'autres sujets, l'empoisonnement tabagique donne lieu non plus à des phénomènes d'excitation, mais à des phénomènes de dépression. Les cellules corticales en effet s'accoutument rapidement au toxique et bientôt il semble qu'elles en éprouvent comme une nécessité. Ce besoin impérieux conduit l'individu à augmenter les doses, et à la longue, l'effet du tabac s'épuise. L'excitation que l'homme lui demande n'est plus que passagère et s'atténue ; au lieu d'être stimulés, les centres nerveux sont de plus en plus déprimés et le malheureux, cherchant à vaincre cette faiblesse intellectuelle, est enfermé dans un cercle vicieux d'aggraver son sort en cherchant à y remédier. Sans aller jusqu'à parler d'hébétude, de stupidité, comme Grisolle et Blanchet, Sandras, il n'est pas douteux qu'à la longue le tabac ne soit chez certains un véritable poison des facultés psychiques.

L'intelligence autrefois vive et brillante perd de son éclat : l'association des idées, jadis rapide, s'exécute beaucoup plus lentement, et le travail mental qui était aisé devient pénible. Cet engourdissement cérébral se marque encore par la diminution du pouvoir d'attention ; la volonté de l'individu a fait place chez lui à l'aboulie, à la résignation, à une sorte de fatalisme, de désintéressement pour tout ce qui l'intéressait naguère. Le sujet constate bien cette déchéance, mais parce que le tabac est essentiellement un poison de la volonté, il ne peut se soustraire à l'intoxication. Bertillon, Dore, Goubert, Coustan (1) ont fait dans cet ordre d'idées des recherches sur les différentes promotions de l'école polytechnique, de l'école des ponts et chaussées, de l'école navale, etc., et ont conclu à l'influence néfaste du tabac sur le travail intellectuel : les élèves le mieux placés dans le classement par rang de mérite étant non ou peu fumeurs. Decaisne (2) a fait les mêmes constatations chez les enfants, et récemment Mulhall (3) se range à cet avis : suivant lui, le tabac a un effet d'autant plus

(1) In PATTE, *loc. cit.*

(2) DECAISNE, Les enfants qui fument, *loc. cit.*

(3) MULHALL, The cigarette habit, *New York med. Journ.*, 30 novembre 1895, p. 626.

nocif qu'on en use plus tôt. L'abus du toxique lors de la puberté, peut amener de profondes modifications dans le psychisme des jeunes gens.

Cette apathie intellectuelle entraîne l'esprit à la rêverie, à une sorte de mélancolie dans laquelle le sujet se complait (M. de Fleury). On comprend par suite que le tabac puisse provoquer l'apparition de névroses et de psycho névroses. L'intoxication nicotinique a été accusée de faire éclore l'hystérie, la chorée ; M. Gilbert (1) a rapporté ainsi une observation d'hystérie tabagique et Galtié (2) un cas de chorée nicotinique. Ces faits exceptionnels et déjà un peu anciens doivent, à la faveur de la conception actuelle de la grande simulatrice n'être accueillis qu'avec la plus grande réserve.

Beaucoup plus fréquente est la neurasthénie tabagique. Sans doute, la maladie de Beard se développe par suite de causes multiples et les exigences de la vie moderne ont puissamment contribué à la répandre dans les classes élevées ; mais le tabac joue un rôle incontestable dans son éclosion, par cela même qu'il détruit toute volonté individuelle (Roger) (3).

L'intoxication nicotinique peut-elle faire apparaître une psychose ? Cette question est très controversée. Nous ne le croyons pas : le tabac tout au plus n'agirait que comme cause occasionnelle éveillant une psychose latente, précipitant son apparition. Kraft Ebing (4) rapporte une observation où la démence paralytique fut mise sur le compte du tabac, mais elle ne paraît nullement démonstrative.

Suivant Kjellberg (5), il existerait une véritable folie nicotinique fréquente dans le nord de l'Europe ; elle passe par plusieurs

(1) GILBERT, Hystérie tabagique, *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 25 octobre 1889.

(2) GALTIE, Chorée nicotinique, *Gaz. hôp. de Toulouse*, 13 avril 1889.

(3) ROGER, In *Tr. Path. gén.* BOUCHARD, T. I, 2^e édit.

(4) KRAFT-EBING, Démence paralytique chez une femme ; la seule cause évidente a été l'abus du tabac, *Lehrb. d. Psychiatr.*, t. III, p. 164-176, d'après ROUILLARD, *L'Encéphale*, 1886, n° 3, p. 336.

(5) KJELLBERG, Ueber die Nikotinpsychose, *Berl. klin. Wochens.*, n° 39, p. 905, septembre 1890.

stades que nous décrirons rapidement ; dans la période prodromique qui dure de deux à quatre semaines, après un sentiment de malaise plus ou moins prolongé, le caractère se modifie ; le malade déprimé, en proie à des accès d'angoisse précordiale, cesse toute occupation. La folie éclate alors, marquée d'abord par des hallucinations visuelles, auditives et tactiles, ainsi que par des idées bizarres (1^{er} stade). Puis l'état mental paraît se relever, la gaité reparait ainsi que les chants, en même temps que les idées reviennent plus nombreuses. Malgré cette transformation apparente, les hallucinations de la vue et de l'ouïe persistent et de temps à autre, le caractère s'assombrit : c'est le deuxième stade. Dans une troisième phase enfin, le malade demeure calme mais très impressionnable ; son regard est terne, sans aucune expression ; sa mémoire a disparu en partie, mais il continue de s'intéresser à ce qui l'entoure. La guérison pourrait être obtenue dans les prodromes et dans les deux premières périodes, jamais dans la troisième.

Buccelli (1) insiste sur la nocivité du tabac et s'élève contre son introduction dans les asiles, car s'il est peu toxique pour les centres nerveux sains, suivant lui il a au contraire une action très intense sur eux dès qu'ils sont lésés, et il rapporte une observation de psychose polynévritique attribuable, suivant lui, à l'intoxication nicotinique.

Obs. (résumée), d'après BUCELLI. — Il s'agit d'un homme de 64 ans, chiquant et fumant plus de 80 grammes de tabac par jour. Depuis deux ans, ont apparu des symptômes rappelant l'angine de poitrine ; depuis 20 jours environ, existent des phénomènes de névrite multiple avec des troubles psychiques consistant surtout en un défaut de coordination des idées et dans la perte de la mémoire pour les faits récents. Dans la région antéro-externe de l'avant-bras (les phénomènes moteurs et sensitifs ont été très accusés dans tout l'avant-bras), des douleurs intenses précédèrent de quelques jours une éruption de petites bulles rapprochées ; puis les douleurs cessèrent et une surface de quelques centimètres carrés devint complètement anesthésiée. Un lambeau de peau fut prélevé en cet endroit et l'auteur constata des lésions des nerfs cutanés comparables à ce que Gombault a décrit sous le nom de névrite segmentaire périaxile dans la poly-

(1) BUCELLI, Psychose polynévritique par intoxication tabagique, *Riv. di patol. nerv. e ment.*, juin 1898, p. 249, anal. in *Revue neurol.*, 1890, p. 809

névrite saturnine, avec cette différence que les lésions existaient sur toute la longueur des fibres.

Le tabac, semble-t-il, peut favoriser le développement d'une psychose, mais nous ne pensons pas que seul ce mode d'intoxication suffise à la provoquer. Outre une certaine prédisposition, la psychose en effet relève souvent de causes multiples ; bien souvent, son étiologie est complexe, ainsi que le dit Ballet (1), et fréquemment à l'abus du tabac s'ajoute un certain degré d'alcoolisme dont il convient de tenir compte.

La réceptivité particulière du système nerveux pour l'intoxication nicotinique nous donne la clef des accidents éclatant lors de la suppression brusque du stimulant habituel. Fait curieux, les mêmes phénomènes ont été signalés chez l'animal chez lequel les injections de tabac avaient été suspendues subitement. Clark (2) rapporte qu'alors « les animaux sont extrêmement agités, irritables, sans sommeil, craintifs, et sujets à de violents accès de colère ». Nous avons déjà noté plus haut cette sorte d'appétence qu'a la cellule corticale pour le poison ; dès qu'elle est privée de son excitant, l'organisme éprouve un malaise indéfinissable, toute une série de troubles bien mis en lumière par Venturin, Potain, Buccelli et surtout par M. de Fleury.

Obs. I (résumée), d'après Potain. — L'auteur rapporte le cas d'un jeune homme de 16 à 17 ans pâle, anémique, éprouvant des vertiges dès qu'il était levé. Dès l'âge de 8 ans, cet individu fumait et à 14 ans éclatèrent des accidents dyspeptiques, à 16 ans des vertiges. Tous ces symptômes furent rapportés à une intoxication par le tabac dont on ordonna aussitôt la suppression. Cette cessation brusque fit naître quelques malaises, de l'angoisse précordiale et un certain degré de torpeur intellectuelle.

Nous pourrions citer plusieurs observations semblables : dans la discussion qui suivit une communication de Bolton Bangs (4)

(1) G. BALLET, *Traité de pathologie mentale*, p. 63.

(2) CLARK, The experimental effects of tobacco on the nervous system, *Med. Record*, 29 juin 1907, p. 1072.

(3) POTAIN, De l'empoisonnement par le tabac, *Sem. méd.*, 6 mai 1885.

(4) BOLTON BANGS, Some observations on the effects of tobacco in surgical practice, *Med. Record*, 14 mars 1908, p. 421.

à la *Practitioner's Society of New-York*, de nombreux chirurgiens, entre autres Peabody, Alexander, Janeway, relatèrent des cas où la suppression brusque du tabac, à la suite d'une opération, entraîna la production d'accidents plus ou moins graves.

L'arrêt brusque de l'intoxication tabagique détermine donc surtout chez les prédisposés une véritable souffrance d'où le collapsus observé chez les patients déprimés par une intervention qui provoque chez eux une diminution d'énergie, déjà bien compromise par le fait même de la maladie. Si, en dehors de ces circonstances spéciales, quelques personnes peuvent sans peine renoncer à leur stimulant habituel, dans la majorité des cas on voit apparaître des accidents cardiaques et surtout nerveux qui peuvent donner des inquiétudes. Pendant un temps qui s'étend de quelques jours à plusieurs semaines, ces sujets privés de leur excitation ressentent un besoin indéfinissable et vague ; ils sont tristes, souvent somnolents, parfois même, exceptionnellement, il est vrai, la nécessité du tabac s'impose telle que sa suppression subite entraîne de la prostration et même du délire (*Stuggoki*). Au reste, ces observations ne sont pas particulières à la nicotini-sation : quelle que soit la nature du stimulant psychique, la cessation de l'intoxication amène une série de troubles, témoignage des profondes modifications apportées à l'organisme et en particulier au système nerveux ; les cures de morphinomanie nous le démontrent journellement.

§ 8. — Le tabac et les organes des sens.

Nous ne nous étendrons pas, au cours de ce chapitre, sur les troubles apportés à l'odorat et au goût par l'intoxication nicotinique ; les premiers sont des plus fréquents chez le fumeur et constants chez le priseur ; chez ce dernier, l'anosmie est complète. Par contre, la fonction gustative n'est que peu touchée et c'est un fait curieux que le tabac, agent d'irritation locale, ne détermine guère de l'ageustie, sauf lorsqu'il est consommé en excès et sous forme de chique.

Nous serons de même bref sur les troubles cutanés dus à l'intoxication nicotinique. En dehors des cas où le tabac est uti-

lisé à titre de révulsif, circonstance bien rare aujourd'hui, ce produit ne provoque des accidents que dans des conditions bien particulières, lors de sa préparation. Ces troubles sont alors fréquents, plus spécialement chez l'ouvrière des Manufactures de l'Etat et Pla (1), qui en a tracé une excellente description, insiste sur un érythème, un eczéma se localisant principalement au niveau des organes génitaux dont ces femmes se plaignent.

Beaucoup plus importantes sont les modifications que produit le tabac sur les appareils auditif et visuel.

1° Le tabac et l'appareil auditif.

Les anciens auteurs décrivent une otite secondaire à la pharyngite granuleuse du fumeur par catarrhe de la trompe d'Eustache. Triquet (2) même admet que la surdité rencontrée dans certains cas est consécutive à une lésion directe du nerf auditif : suivant lui, l'affection passerait par trois stades : d'excitation, de dépression, enfin de paralysie. Pour les oto-rhino-laryngologistes modernes, la diminution de l'acuité auditive est de pathogénie complexe : suivant Delié (3) (d'Ypres), l'action de la nicotine se traduit toujours par une excitation du grand sympathique, l'irritation de ce nerf vaso-constricteur provoque l'anémie des rameaux terminaux de l'acoustique, renfermés dans une coque osseuse où les échanges de circulation rencontrent de mauvaises conditions d'équilibre. Cette action s'exercerait d'après l'observation des malades principalement sur les cellules et fibres nerveuses de la branche cochléaire ou du limaçon. Mais il faut tenir compte également du rôle direct du tabac sur la vascularisation (Souleyre) (4). Par ses propriétés mêmes, il amène un défaut de nutrition des parties sur lesquelles il s'exerce et crée une véritable

(1) PLA, *loc. cit.*

(2) In JAUCENT, *loc. cit.*

(3) DELIE, Tabac et audition, VII^e Congrès internat. d'otologie tenu à Bordeaux du 1^{er} au 4 août 1904, *Arch. internat. de laryngol., d'otol. et de rhinol.*, septembre-octobre 1904, n° 3, p. 617 ; *Bull. de laryngol. et d'otologie*, 30 décembre 1904.

(4) SOULEYRE, Les états scléreux optiques dans leurs rapports avec l'artério-sclérose, *Pr. méd.*, 27 juillet 1907, n° 60.

trophonévrose : « Celle-ci se traduit en fin de compte par une névrite atrophique du nerf auditif. »

Cliniquement, l'influence du tabac sur l'ouïe se manifeste par l'apparition relativement rapide ou l'aggravation d'une surdité avec bourdonnements de modes divers. Les vertiges, plutôt tardifs, sont plus ou moins fréquents suivant les individus et ne persistent guère. L'examen objectif ne put, dans les cas observés par Delié, par Alt (1), donner de renseignements. Les épreuves du diapason indiquaient avec le Rinne positif une altération de l'oreille interne.

Comme dans les névrites toxiques, les deux oreilles sont frappées simultanément et les troubles suivent une marche progressive et continue. Ajoutons enfin que cette affection se rencontre assez souvent parfois chez l'adolescent : on doit donc défendre l'usage du tabac spécialement à tout individu souffrant de l'oreille, plus particulièrement encore aux personnes en puissance de sclérose ou qui y sont prédisposées par leur hérédité. Par contre, malgré des recherches minutieuses, Manciola (2) n'a jamais découvert la névrite acoustique chez les ouvrières des Manufactures de l'Etat italien. Nous donnons ci-dessous quelques observations empruntées au rapport de Delié.

Obs. I, d'après DELIÉ. — Un garçon de 13 ans, n'ayant jamais souffert de l'oreille avait vu se développer en quelques semaines, sans cause appréciable, une surdité avec bourdonnements violents de nature diverse et quelques vellétés de vertige intercutané.

Le sujet était pâle, amaigri et se plaignait aussi d'affaiblissement de la vue.

Examen de l'oreille : Le diapason vertex semble perçu normalement sous latéralisation.

La perception mastoïdienne est manifestement raccourcie. Le Rinne est positif. Les sons bas sont perçus plus longtemps que les sons aigus.

A l'air, j'entends le diapason pendant environ 20 secondes.

Localement, il n'y a aucune altération morbide, tangible du côté de l'oreille moyenne, du nez ou de la gorge.

(1) ALT, *Wien. med. Wochens.*, 1903, n° 5, *Monatsschrift f. Ohrenheilk.*, 1903-1904.

(2) MANCIOLI, Le tabac, lésions de l'oreille, du nez et de la gorge chez les ouvrières de la manufacture royale de Rome, *Archives internationat. de laryngol., d'otol. et de rhinol.*, mars-avril 1904, n° 2, p. 417.

Je m'aperçus que l'enfant avait fumé. Dans l'impossibilité de découvrir une cause pour cette labyrinthite, je songeai à l'empoisonnement nicotinique. Le jeune sourd m'avoua qu'il fumait de 20 à 30 cigarettes par jour. Je proscrivis le tabac et j'ordonnai de l'iodure. Au bout de quatre semaines, cet enfant fut complètement délivré de tous ces phénomènes morbides.

Obs. II, d'après DELIÉ. — Un jeune étudiant de 16 ans, d'une famille de scléreux otiques, opéré entièrement de végétations adénoïdes, venait régulièrement se faire surveiller son acuité auditive. Il présentait du côté des oreilles moyennes les quelques altérations que nous reconnaissons ordinairement chez les jeunes scléreux. Un jour, il se plaignait d'aggravation subite de la surdité, de bruits anormaux, de mode et de tonalités diverses aggravés en une dizaine de jours.

Je constatai un affaiblissement notable de l'audition pour l'échelle des sons moyens et surtout des sons élevés. Le Rinne restait positif. Rien ne pouvait l'expliquer. Pressé de questions, le malade m'avoua qu'entre ses heures de cours, il fumait force pipes. Je n'hésitai pas à accuser le tabac de l'altération survenue dans un organe auditif ; le tabac fut défendu et il absorba la valeur de 2 grammes d'iodure. Au bout de quelques semaines, les bourdonnements devinrent intermittents et bientôt imperceptibles ; mais le malade est toujours un peu dur.

Obs. III, d'après DELIÉ. — Un ouvrier de 18 ans chiquait d'une façon continue, gardant même sa chique pour boire ; il fut pris un jour de vertiges, de nausées, puis de surdité et remarqua de lui-même que les accidents étaient d'autant plus prononcés qu'il absorbait davantage de tabac. Sous l'influence de la suppression de ce produit, d'injections de pilocarpine et d'iodure, etc. . . , l'état des oreilles s'améliora, mais très lentement et d'un côté l'audition ne fut pas récupérée complètement.

Obs. IV (résumée), d'après DELIÉ. — Deux jeunes gens d'une vingtaine d'années qui avaient toujours une cigarette et le cigare à la bouche, perdirent en moins de deux ans la moitié de leur faculté auditive en même temps que se déclarèrent des bruits subjectifs dont l'intensité démoralisante n'était nullement en rapport avec le degré d'altération objective de l'oreille. Les expériences au diapason montraient un affaiblissement graduel et toujours parallèle des divers modes de perception ; aucun sujet n'eut des vertiges.

L'un des malades parvint, par une abstinence rigoureuse, à récupérer une faible partie de l'audition ; il la perdit insensiblement par la reprise de la cigarette. Le second, esclave aveugle de sa mauvaise habitude, lui sacrifia rapidement son ouïe. A 28 ans, il était sourd comme les scléreux de 40 ans.

Obs. V (résumée), d'après DELIÉ. — Une jeune fille de 14 ans dont la mère était sourde par sclérose et dont un frère était sourd-muet, ressentit le première atteinte du mal de famille vers l'âge de 16 ans. Son frère, dont elle était le guide, lui fit contracter l'habitude de la cigarette ; elle avalait la fumée ou la relançait par le nez. A 19 ans, elle percevait à peine le diapason sur les mastoïdes ; au piano, il y avait des notes qu'elle n'entendait pas, surtout dans les notes élevées ; elle semblait mieux saisir la conversation que les bruits. La perception à l'air des fortes vibrations du diapason lui causait une impression pénible. De légers vertiges se déclarèrent bientôt chaque fois qu'elle avait trop fumé. La demoiselle rompit net avec le tabac. Elle parvint ainsi à conserver pendant des années ce qui lui restait d'audition. Le traitement arrêta la progression de la surdité ; il fut impuissant à produire une amélioration.

2° Le tabac et la vision.

D'abord mise en doute autrefois par Cusco, Follin, Hubsch, l'influence du tabac sur la vision a été démontrée et a fait l'objet de nombreuses études. Parmi celles-ci nous signalerons plus particulièrement une monographie récente et très complète de Terrien (1).

La nature exacte des troubles visuels d'origine toxique a été longtemps discutée ; deux opinions étaient en présence : les uns avec Hutchinson, Berry. Nettleship (2), Hirschberg (3) soutenaient l'existence d'une amblyopie tabagique pure ; d'autres, se basant sur l'extension de l'alcoolisme et son influence néfaste sur la vision, considéraient cette amblyopie comme étant de nature alcoolique ; en fait, assez souvent les deux poisons sont associés, mais il est démontré aujourd'hui que chacun d'eux peut séparément modifier puissamment les conditions de la vue. Dans une discussion à la Société de Médecine Publique (4), Galéowski déclare n'avoir trouvé que 21 cas d'amblyopie nicotinique pure,

(1) TERRIEN, *Troubles visuels dus à l'abus de l'alcool et du tabac*, J.-B. Baillière et fils, Paris, 1908.

(2) NETTLESHIP, Note sur le diagnostic de l'amblyopie par abus du tabac, *Saint-Thomas's hospital Rep.*, IX, p. 51, 1878 ; Anal. in *Revue Hayem*, 1808, p. 634.

(3) HIRSCHBERG, Des amblyopies dues à l'alcool et au tabac, *Soc. médico-psychol. de Berlin*, 4 mars 1878 ; *Berlin. klin. Wochens.*, n° 3, 3 janvier 1879.

(4) Cf. *Revue d'hyg. et de police sanit.*, novembre et décembre 1883.

sur 158 malades. En revanche, il a constaté 151 cas d'amblyopie toxique mixte, alcool-tabagique. Fieuzal s'inscrit de même pour la rareté de l'œil tabagique : sur 45.986 malades soignés en 11 ans à la Clinique des Quinze-Vingts, il n'a relevé que 104 amblyopies nicotiniques.

De tous les individus adonnés au tabac, ce sont les fumeurs et principalement les fumeurs de cigares qui semblent prédisposés à l'amblyopie nicotinique. L'accident est rare chez le priseur, le chiqueur et encore plus dans le personnel des Manufactures de l'Etat. Il existe en outre une certaine prédisposition individuelle, qui fait que tel sujet éprouvera des troubles oculaires à la suite d'une intoxication modérée. Cette prédisposition peut encore tenir à d'autres facteurs : le séjour constant dans une pièce enfumée, les privations, la convalescence de pyrexies, l'existence de troubles digestifs, enfin l'état névropathique, l'état héréditaire du patient. Ajoutons que les modifications apportées par le tabac à la vision sont surtout fréquentes de 40 à 50 ans et plus souvent chez l'homme. Elles se rencontrent presque exclusivement chez l'hypermétrope, [de Lapersonne (1) Terson, 2] par suite de la fatigue continuelle et de la vascularisation extrême de la rétine et de la papille qu'entraîne cette disposition oculaire, et jamais lors de myopie (Terson).

Cliniquement, dans la majorité des cas, l'intoxication tabagique ne retentit que fort lentement sur la vue. Les sujets accusent d'abord diverses sensations : douleurs névralgiques dans la région orbitaire ; brouillard ou impression de sphères brillantes, mouches volantes devant les yeux, déjà signalées par Richardson. Après un temps variable, apparaissent trois gros symptômes :

L'éblouissement ;

L'asthénopie rétinienne ;

Et des troubles dans la perception des couleurs.

L'éblouissement, ou nyctalopie, ne nous arrêtera pas longtemps car elle est relativement rare chez l'homme victime de l'abus du

(1) DE LAPERSONNE, *Progrès médical*, 19 avril 1902.

(2) TERSON, L'évolution, le pronostic et le traitement des troubles visuels dus à l'abus de l'alcool et du tabac, *Journ. des pratic.*, 1906, n^{os} 39 et 40.

tabac. Cette amélioration de la vue quand l'éclairage est faible nous explique que le fumeur ait une perception plus nette des objets le matin au réveil, après le repos de la nuit, et le soir à l'heure du crépuscule. La lumière vive paraît en effet jouer une influence néfaste et Terrien insiste sur ce fait que les formes à début brusque et à marche très rapide ont été souvent précédées d'un éblouissement très intense.

L'asthénopie rétinienne rencontrée si souvent au début de l'intoxication tabagique se caractérise en ce que la vision rapprochée ne garde pas sa netteté ; entre l'objet considéré, un livre par exemple, et les yeux, s'interpose bientôt comme un voile, et cette sensation augmente si le sujet persiste dans sa lecture. Quelquefois à l'asthénopie rétinienne s'ajoute, quoique plus rarement, l'asthénopie accommodative. Seule la vision lointaine demeure normale à cette phase.

Assez souvent le sens des couleurs est altéré, et ce phénomène connu sous le nom de dyschromatopsie s'explique aisément : la rétine garde une impression persistante des images colorées et le sujet en perçoit la couleur complémentaire ; de là des erreurs si fréquentes dans la vie courante : les pièces d'or confondues avec les pièces d'argent, l'impossibilité pour le marin ou le mécanicien de chemins de fer de distinguer le rouge du vert. En voici une observation très nette due à Rougon.

Obs. d'après GRAUX (1). — Rougon rapporte l'histoire d'un jeune homme âgé de 26 ans, habitant une des Antilles françaises ; depuis 4 ans, il éprouvait chaque jour des vertiges, des palpitations, des intermittences et ces symptômes étaient de plus en plus accusés lorsque survinrent des troubles de la vision. La lecture devint difficile et l'œil droit ne voit que le commencement des mots, alors que l'œil gauche n'en saisissait que la fin. Ces troubles de la vision éveillèrent les craintes du patient et le décidèrent à rentrer en France.

Toujours en bonne santé ; appareil digestif excellent ; jamais de rhumatisme, mais irrégularités dans les battements du cœur et du pouls radial. Intermittences sans aucun bruit anormal. Depuis 8 ans, le malade fumait chaque jour un paquet de 20 longs cigares du poids de 120 grammes. On fait le diagnostic de troubles nerveux et cardiaques d'origine tabagique. Examiné par Galezowski, on reconnaît chez cet homme une fausse appré-

(1) GRAUX, *loc. cit.*

ciation des couleurs ; il voyait tantôt des taches jaunes, tantôt des taches noires ; il se trompait dans la distinction des monnaies d'or et d'argent, non seulement pour la couleur, mais aussi pour les dimensions : c'est ainsi qu'il se souvenait d'avoir plus d'une fois donné aux ouvriers de son exploitation des pièces de 20 francs or, croyant avoir donné des pièces de 2 francs argent. L'erreur lui était signalée le lendemain.

Aucune lésion à l'examen ophtalmoscopique ; Galezowski porte le diagnostic d'amblyopie nicotinique sans lésion de l'œil. Guérison en six mois complète, par suppression absolue du tabac, potion au Kbr. collyre au sulfate d'ésérine, frictions sur les tempes avec une pommade strychninée.

L'examen du champ visuel permet de constater un trouble caractéristique de l'amblyopie toxique, le scotome central ou paracentral. Ce scotome existe d'abord pour le vert puis pour le rouge ; enfin à une date ultérieure, pour le bleu et le jaune. En dernier lieu, le blanc peut n'être plus lui-même perçu ; on dit que le scotome est absolu. Il revêt en général la forme d'un ovale allongé dans le sens transversal ; parfois (cas plus rare), on l'a vu vertical, quelquefois encore arrondi ; quelquefois sa disposition irrégulière le fait échapper à toute description. Certains auteurs ont essayé d'établir quelques différences entre le scotome d'origine tabagique et le scotome d'origine alcoolique : le premier serait paracentral, le second plutôt péricentral. Pour d'autres ophtalmologistes, il aurait dans le premier cas une forme verticale ; dans le second une forme transversale ; ces distinctions n'existent pas en réalité. L'amblyopie toxique, quelle que soit sa nature, a sensiblement les mêmes caractères, et l'on peut voir, ainsi que le fait remarquer Terrien, chez le même sujet, le scotome allongé transversalement pour un œil, verticalement pour l'autre. Ajoutons que ce scotome, absolu ou seulement relatif, n'est perçu que par l'observateur. De plus, les deux yeux sont également intéressés et à un degré sensiblement égal. Ces points constituent deux gros caractères de l'amblyopie tabagique. Par contre, fait négatif qui a également son importance, le champ visuel n'est que rarement touché, si bien qu'on peut le considérer comme normal dans l'intoxication nicotinique. En somme, ainsi que le dit Poulard (1),

(1) POULARD, Amblyopie toxique par l'alcool et le tabac, *Progrès médical*, 1908, p. 115.

l'amblyopie fait perdre la vision nette (vision centrale) des objets, mais laisse intacte toute la vision périphérique, tout le champ visuel.

L'acuité visuelle baisse assez rapidement, mais non parallèlement à l'étendue du scotome. Le sujet ne peut lire le nom des rues, les enseignes. Au grand soleil surtout, il est immobilisé sur les vastes places ou avenues blanches de lumière ; il subit des accidents de voiture et redoute de traverser de grands espaces (Terson) (1). Dès que l'empoisonnement cesse, l'acuité visuelle revient et tel individu qui ne pouvait plus lire qu'avec beaucoup de difficulté et était incapable de continuer son métier, voit rapidement sa vision s'améliorer. En revanche, la rechute la plus légère dans les habitudes anciennes provoque une diminution nouvelle de l'acuité visuelle.

Quand on examine le fond de l'œil, on constate une décoloration partielle de la papille, siégeant dans sa partie temporale. C'est la seule lésion que l'ophtalmoscope peut déceler ; les vaisseaux n'offrent aucune altération. Quelquefois on a signalé au lieu de l'anémie papillaire, une légère hyperémie de la papille, mais elle est des plus rares. L'examen des pupilles n'offre guère d'intérêt chez les individus adonnés au tabac ; Rodiet et Cans (2) ont signalé la fréquence du myosis, mais ce phénomène est très inconstant et de nombreux fumeurs au contraire ont un certain degré de mydriase. Bien que le syndrome d'Argyll Robertson soit symptomatique de syphilis nerveuse, certaines observations tendraient à prouver son existence dans l'intoxication nicotinique.

Nous passerons sous silence les paralysies oculaires. Quoique Guillery ait rapporté une observation de diplopie par paralysie du moteur oculaire externe d'origine tabagique, nous pensons que ces faits sont exceptionnels, et quand on les constate, ils relèvent bien souvent d'une étiologie complexe où le tabac joue peut-

(1) Terson, *loc. cit.*

(2) RODIET et CANS, Diagnostic différentiel des troubles cérébraux d'origine toxique dus à l'alcool et au tabac et de la paralysie générale, *Annales médico-psychol.*, 1906, p. 408.

être un rôle, mais des plus effacés, étant donné les autres facteurs en présence : syphilis, alcool, diabète, etc...

Il nous reste à expliquer la nature de ces troubles oculaires apparus sous l'influence du nicotinisme. Déjà en 1880, Nettleship (1) fait remarquer qu'il s'agit de modifications de la portion orbitaire des nerfs optiques et non de lésions centrales. Les recherches de Uhthoff, et celles toutes récentes de Birsh-Hirschfeld (2) ont établi l'existence d'une atrophie du nerf optique et plus particulièrement du faisceau maculo-papillaire. Suivant Birsh-Hirschfeld, l'amblyopie nicotinique reconnaît pour cause une lésion primitive des fibres nerveuses du nerf optique ; les cellules ganglionnaires de la rétine souffrent probablement avant ou dans tous les cas en même temps que la fibre nerveuse qui n'en est que l'expansion. Popow (3), étudiant les altérations de la rétine à la suite d'intoxication tabagique, a constaté, comme Modestoff (4), de l'œdème répandu dans toutes les couches de la rétine par transsudation du sérum à travers les vaisseaux lésés et entraînant par la compression qu'il déterminait, de la dégénérescence granuleuse des cellules, tous faits d'ordre banal. En revanche, il n'a pu retrouver la desquamation de l'épithélium pigmentaire de la rétine, caractéristique du nicotinisme chronique suivant Modestoff.

L'amblyopie tabagique comporte en général un pronostic favorable. Le plus souvent, la guérison est assurée dès que l'intoxication est suspendue, même lorsque le scotome pour les couleurs est complet. Cette guérison est parfois très rapide, d'où cette distinction établie entre les formes aiguës, avec scotome fugace, curable, en quelques semaines ou même en quelques jours, et les formes chroniques que nous avons prises comme type de description. Par contre, quand le clinicien relève l'existence d'un rétré-

(1) NETTLESHIP, *loc. cit.*

(2) BIRSH-HIRSCHFELD, Sur la pathogénie de l'amblyopie nicotinique chronique, *Von Graefe's Archiv f. Ophth.*, octobre 1901, t. LIII, f. 1, p. 1.

(3) POPOW, *Lésions de la rétine dans le nicotinisme chronique*, th. Saint-Petersbourg, 1897.

(4) MODESTOFF, *Sur les lésions de la rétine dans le nicotinisme chronique*, th. Saint-Petersbourg, 1896 (anal. in *Revue Hayem*, I, p. 293, 1897).

cissement du champ visuel, d'une diminution très notable de l'acuité, d'un scotome très étendu et surtout absolu, que ces troubles persistent invariables depuis six mois, il devra faire de grandes réserves sur l'avenir de la fonction oculaire. Néanmoins, même dans ces cas défavorables, la cécité n'est jamais totale ; l'atrophie papillaire demeure incomplète.

Les troubles de la vision d'origine tabagique sont plus fréquents, aussi nous contenterons-nous d'en donner une observation de Birsh-Hirschfeld, avec examen anatomique.

Obs. I (résumée), d'après BIRSH-HIRSCHFELD. — L'auteur relate l'histoire d'un malade de 51 ans, invalide, qui avait séjourné pendant plus de sept ans à la clinique ophtalmologique de Leipzig pour une amblyopie nicotinique. En 1893, l'acuité était de 6/100 ; les limites périphériques étaient normales, mais il existait un scotome central pour les couleurs. Pas d'autre lésion ophtalmoscopique qu'une légère pâleur de la moitié temporale de la papille. Ce malade fumait beaucoup et prétendait boire modérément. Il ne voulut jamais se soumettre aux prescriptions, et malgré l'interdiction du tabac, il continua à fumer deux à quatre cigares par jour. Son acuité visuelle ne subit que des modifications insignifiantes 6/60 à 6/36 durant les années qui suivirent. En 1901, il fut atteint de carcinome œsophagien qui nécessita une gastrotomie et provoqua la mort.

Vingt-quatre heures après la mort, les globes oculaires, les nerfs optiques, le chiasma et les bandelettes furent fixés dans le formol et l'alcool ; la rétine fut fixée dans le sublimé et l'alcool et coupée dans la paraffine. L'examen histologique montra l'existence de lésions des plus manifestes atteignant les fibres nerveuses, le tissu conjonctif et la névroglie du nerf optique. Le type et la localisation des lésions au faisceau maculaire étaient absolument semblables à ceux décrits par Uhthoff. L'élargissement des septa formait un aspect absolument différent de celui de l'atrophie grise simple et devait être considéré comme résultant d'une part de la contraction du tissu riche en fibres élastiques et d'autre part de la prolifération active des cellules conjonctives. La disposition des fibres nerveuses dans la zone de dégénération ne cadrait pas avec l'hypothèse d'une atrophie des filets nerveux due à la compression par le tissu conjonctif ; il n'y avait aucun des signes d'une inflammation interstitielle progressive, ni infiltration cellulaire, ni modifications vasculaires. La prolifération de la névroglie était bien d'accord avec l'hypothèse d'après laquelle la lésion résulterait d'une dégénération primitive des fibres nerveuses avec lésions prolifératives du tissu interstitiel. Il existait dans la rétine des lésions dégénératives très prononcées dans les cellules ganglionnaires, lésions analogues à celles produites par l'intoxication par l'alcool méthylique. Les autres couches de la rétine ne présentaient pas de lésions.

§ 9. — Retentissement de l'intoxication tabagique sur l'état général.

Il semble qu'indépendamment des troubles divers apportés au fonctionnement des différents appareils par l'intoxication, le tabac ait une certaine influence sur l'état général. Sans invoquer le fait signalé par certains médecins des Manufactures de l'Etat, que les enfants nés des ouvrières de ces établissements naissent débiles, il paraît avéré que l'empoisonnement nicotinique provoque un retard sur le développement de l'organisme. Les recherches expérimentales de Vas (1), de Fleig (2), de Richon et Perrin (3), ainsi que nous l'avons vu plus haut, sont des plus concluantes à cet égard. Les observations données par Decaisne (4) ne sont pas moins probantes ; ayant sous sa surveillance 38 enfants qui fumaient, cet auteur a constaté des symptômes d'intoxication chez 27 d'entre eux, dont 8 âgés de 9 à 12 ans ; 11 de ces enfants fumaient depuis six mois ou un an, les autres depuis plus de deux ans. Les autres offraient les principaux signes de chloro-anémie, de la paresse intellectuelle et une tendance aux spiritueux ; 13 avaient des intermittences du pouls ; 4 présentaient des aphtes et autres ulcérations buccales.

Le rôle de l'âge, en effet, joue un grand rôle : au moment de la croissance, les conditions les meilleures d'intoxication sont réunies. Aussi l'adolescent réagit-il plus rapidement par divers accidents au nicotinisme que l'adulte, la quantité de tabac consommé étant sensiblement la même ; c'est un point sur lequel, à juste titre, Mulhall (5) insistait encore récemment.

Chez l'adulte même, l'empoisonnement chronique pratiqué d'une manière intensive, entraîne souvent un amaigrissement notable. Il nous est difficile en l'état actuel d'établir la cause exacte de cette perte de poids, connue de nombreux fumeurs.

(1) VAS, *loc. cit.*

(2) FLEIG, *loc. cit.*

(3) RICHON ET PERRIN, *loc. cit.*

(4) DECAISNE, *loc. cit.*

(5) MULHALL, *loc. cit.*

Peut-être faut-il y voir la conséquence d'un ralentissement général de tous les échanges ? Devons-nous en placer plus simplement l'origine dans les troubles dyspeptiques, l'anorexie que l'usage de la cigarette provoque ? La question est encore obscure et demande de nouvelles recherches.

CHAPITRE III

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

De l'exposé des recherches contemporaines et de nos propres expériences, il résulte que le tabac est d'une toxicité fort grande quoique passant inaperçue dans beaucoup de circonstances. Le tableau clinique des symptômes auquel l'habitude de la cigarette donne lieu en est une preuve très démonstrative, mais, il faut bien le dire, les accidents imputables à la nicotinisation ne se voient guère, sauf les cas où existe une susceptibilité spéciale, que chez le fumeur invétéré. En dehors de ces faits, l'usage modéré du tabac n'apporte pas une grande perturbation dans l'organisme sain. Cette opinion déjà émise au cours du siècle dernier par Lagneau (1), nous paraît raisonnable.

Encore recommanderons-nous au fumeur de prendre certaines précautions hygiéniques tendant à diminuer le pouvoir nocif de l'intoxication favorite : il est malsain de fumer dans une pièce surtout de petites dimensions, et de préférence on ne devrait se livrer au plaisir de la cigarette ou du cigare qu'à l'air libre. Il sera encore avantageux de ne consommer que des tabacs dits désintoxiqués, bien qu'ils aient encore une nocuité assez marquée, comme le démontrent nos expériences.

Par contre, chez tout individu se plaignant de palpitations ou présentant des symptômes d'une cardiopathie, le tabac devra être rigoureusement proscrit ; il en est de même pour le dyspeptique, le névropathe et tout homme souffrant d'une affection des voies respiratoires (en particulier la tuberculose).

Cette suppression absolue du tabac, outre qu'elle entraîne par-

(1) LAGNEAU, Rapport de l'Académie de médecine au ministère de l'intérieur relativement à la demande faite par la Société contre l'abus du tabac à l'effet d'être reconnue comme étant d'utilité publique, *Ann. d'hyg. et de méd. lég.*, IV, 3^e série, p. 41, juillet 1881.

fois quelques symptômes d'asthénie, de faiblesse, imputables à l'appétence de l'organisme pour l'excitant habituel, ne laisse pas que d'être fort pénible. De là les succédanés offerts au malheureux fumeur dans la substitution au tabac de feuilles de menthe, de caféier, de houblon, d'eucalyptus, de sauge officinale ; pour le priseur, l'usage de poudres diverses à base de camphre et de menthol. Ces tentatives ont été vaines et le retour à l'intoxication favorite est pour ainsi dire de règle après quelques jours.

La suppression du tabac demande une certaine énergie ; or le toxique est par essence, croyons-nous, un poison de la volonté. Aussi pour venir en aide à cette volonté défaillante, certains médecins ont-ils eu l'ingénieuse idée de faire gargariser le patient chaque matin avec une solution faible de nitrate d'argent à 0,25 0/0 (Kolometzew) (1), ou de nitrate de soude à 0,50 0/0 (Bardet) (2). Skoulski préconise des attouchements répétés de la muqueuse buccale avec un pinceau trempé dans une solution d'azotate d'argent à 5 0/0.

Ces pratiques n'apportent aucune modification à la fonction gustative ; par contre, la fumée, au contact de tissus ainsi imprégnés, a une telle amertume que le fumeur le plus endurci est amené aussitôt à rejeter sa cigarette. Ce procédé est sans doute excellent, mais il suppose que le sujet voudra bien s'y conformer, et dans l'immense majorité des cas, il n'en sera rien. Aussi est-il préférable d'ordonner la cessation brusque de l'intoxication, en prévenant les effets de cette suppression, l'asthénie physique et psychique, par l'usage passager de quelques excitants du système nerveux parmi lesquels la caféine.

(1) KOLOMETZEW, *Terapia*, n° 11, 1906.

(2) BARDET, *Répertoire de pharmacie*, avril 1902.

CONCLUSIONS

I. — L'intoxication par le tabac pratiquée chez les animaux sous différentes formes (macérations, dissolutions aqueuses, insufflations et atmosphères de fumée) détermine une série de troubles dans le fonctionnement de divers appareils :

a) Dans la sphère génitale, prédisposition aux avortements ;

b) Fréquence de la diarrhée ;

c) Lésions constantes du foie : hémorragies et dégénérescence du parenchyme, production d'une véritable cirrhose, suivant la nature aiguë ou chronique du processus ;

d) Possibilité des lésions rénales, toujours discrètes, le rein étant infiniment moins touché que la glande hépatique ;

e) Capsules surrénales rarement lésées ; quelquefois altérations traduisant une hyperépinéphrie et coïncidant alors avec l'athérome aortique ;

f) Le tabac est en effet un poison des tuniques artérielles, mais il agit fort lentement à la faveur de l'hypertension. D'après nos recherches personnelles, l'athérome tabagique expérimental si fréquent pour certains auteurs est en réalité exceptionnel ;

g) Le cortex a présenté toujours des altérations cellulaires notables qui doivent être rapprochées, pensons-nous, des manifestations de l'intoxication en clinique humaine ;

h) L'état général est plus ou moins modifié ; souvent on note un amaigrissement très prononcé des animaux.

II. — Les tabacs d'Orient en expérimentation donnent sensiblement lieu aux mêmes altérations dans les différents appareils ; peut-être ont-ils une action particulièrement néfaste sur le névraxe, comme tendent à le prouver les observations.

III. — L'action microbicide du tabac, vantée par plusieurs auteurs, est en réalité variable suivant l'espèce microbienne con-

siderée ; très grande vis-à-vis du streptocoque et du staphylocoque, cette influence diminue vis-à-vis du bacille de Lœffler et du pneumobacille de Friedländer. Le rôle des macérations, des dissolutions aqueuses, des solutions de nicotine, est nul. Seule la fumée agit en quelques circonstances bien déterminées, à la façon d'une fumée quelconque.

IV. — En présence des dangers multiples de l'intoxication tabagique, beaucoup de praticiens ont préconisé l'usage de produits dits dénicotinisés ; l'innocuité de ces produits est plus apparente que réelle, car avec deux espèces, le caporal doux et le tabac dénicotinisé suivant le procédé du Dr Parant (de Genève), nous avons déterminé chez l'animal sensiblement les mêmes lésions que par l'emploi de tabacs de consommation courante.

V. — L'abus du tabac provoque chez l'homme l'apparition d'une série de phénomènes morbides portant sur les différents appareils. Si quelques-uns de ces troubles doivent être discutés quant à leur origine (influence sur la gestation), d'autres faits cliniques sont bien admis aujourd'hui :

a) Relations étroites existant entre la leucoplasie buccale d'une part, la syphilis et l'intoxication d'autre part ;

b) Dyspepsies ;

c) Troubles laryngés et pulmonaires d'origine tabagique ;

d) Crises d'angor pectoris tabagique avec ses différentes modalités ; claudication intermittente ;

e) Retentissement plus ou moins profond sur le névraxe du tabagisme ;

f) Enfin, modifications apportées à l'audition et surtout à la vision par l'usage immodéré du tabac.

Vu :

Le Président de la thèse,
A. ROBIN.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELES et PASCHKLIO. — Contribution à l'étude des éléments contenus dans la fumée de tabac. *Archiv f. Hyg.*, XIX et *Hyg. Rundsch.*, II, 822, 1892.
- ADAM et J. LESAGE. — Sur les jus de tabac riches en nicotine. *Rev. de méd. vétérinaire*, 15 avril 1899.
- ADLER. — Influence du tabac sur le développement de la sclérose. *Journ. de méd. et chir. pratiques*, 25 juillet 1903.
- Cellules claires dans le foie de l'homme. *Beitrage z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1904, n° 35, p. 127.
- ADLER et HENSEL. — Sur les injections intra-veineuses de nicotine et sur leur action sur l'aorte des lapins. *Deutsche mediz. Wochens.*, n° 45, 8 novembre 1906.
- *Ibid.*, *American Journ. of the med. Sciences*, janvier 1907.
- Des effets sur les lapins des injections intra-veineuses de nicotine. *Proceeding of the Society for experimental Biology and Medicine*, vol. III, 1905-1906, p. 36.
- ALT. — *Wien. med. Wochens.*, n° 5, 1903. *Monatschrift für Ohrenheilk.*, 1903-1904, anal. in *Arch. internat. de laryngologie*, décembre 1903, p. 1434.
- AMOUROUX. — *Etude expérimentale de l'athérome tabagique*. Th. Toulouse, 1906.
- ANREP (B. VON.) — Nouveaux phénomènes de l'empoisonnement par la nicotine. *Archiv für Anatomie und Physiologie*, Supplement-Band, p. 167, 1880.
- ARMAIGNAC. — Amblyopie nicotinique rapidement guérie par la suppression du tabac et les injections hypodermiques de strychnine. *Rev. clin. d'ocul.*, n° 3, 1887.
- ARNOLD. — De l'influence exercée par la fumée de tabac sur le développement des microorganismes pathogènes. *Lancet*, 4 mai 1907.
- ARTIGALAS. — Des troubles fonctionnels de la circulation dus à l'influence du tabac chez les ouvrières des manufactures. *Rev. sanitaire de Bordeaux et du Sud Ouest*, n° 6, p. 147, 25 février 1884.
- AUBURTIN. — *Les effets tardifs du chloroforme*. Th. Paris, 1906.
- AUCHÉ. — Un cas d'intoxication consécutif à l'usage externe du tabac. *Journ. méd. Bordeaux*, 22 mars 1891.
- AUVARD. — *Traité pratique d'accouchements*, 2^e édit., p. 363.

- BALL. — *L'athérome aortique chez l'homme et les animaux*. Th. Lyon, 1907.
- BALLET (GILBERT) et M. FAURE. — Attaques épileptiformes produites par l'intoxication tabagique. *C. R. Soc. Biol.*, 17 février 1889.
- BALLET (GILBERT). — *Traité de pathologie mentale*, p. 63.
- *Le langage intérieur et les différentes formes de l'aphasie*. Th. d'agrég., 1886.
- BAMBERGER. — L'hygiène du fumeur. *Munch. med. Wochens.*, 1904, p. 1343.
- BARAZZONI. — L'intoxication tabagique et son importance dans l'étiologie de l'hypertension artérielle. *Gaz. med. italiana*, n° 34, 35, 36, 37, août-septembre 1905, anal. in *Archives gén. méd.*, 7 mars 1906, p. 390.
- BARDET. — *Répertoire de pharmacie*, avril 1902.
- BARET. — *Le tabac, les manufactures et les fumeurs*. Th. Paris, 1879.
- BARIE. — Les faux cardiaques. *Semaine méd.*, 11 février 1903.
- BAYLAC. — Athérome expérimental de l'aorte consécutif à l'action du tabac. *Soc. biol.*, 2 juin 1906.
- BEAU. — De l'influence du tabac sur la production de l'angine de poitrine. *Gaz. hôp.*, 1862, p. 279.
- BENNECKE. — Etude sur les affections valvulaires d'origine toxique. *Arch. für pathol. Anat. und Physiol.*, CXCI, 208-242, 1908.
- BERNARD (Léon). — Du rôle des capsules surrénales dans les états pathologiques. *Rev. méd.*, 1907, n° 10, 10 octobre 1907.
- BERNARD (L.) et LAEDERICH. — Sur l'état clair des cellules hépatiques. *Pr. méd.*, 15 juillet 1908, n° 57, p. 451.
- Le foie dans les affections du rein; étude des lésions expérimentales. *Pr. méd.*, 7 mars 1908.
- BERRY. — Amblyopie par le tabac chez les femmes. *Ophthalm. Rev.*, III, n° 30, 1884.
- BERTHELOT et JUNGFLEISCH. — *Chimie organique*, II.
- BESREDKA. — Etude sur l'immunité vis-à-vis des composés arsenicaux. Du rôle des leucocytes dans l'intoxication par une combinaison sulfurée d'arsenic. *Ann. Inst. Pasteur*, p. 49, 1899.
- Fixation de la toxine tétanique par le cerveau. *Ann. Inst. Pasteur*, p. 438 et 918, 1903.
- BEUGNIES-CORBEAU. — *Les désordres tabagiques et leur traitement*. Vichy, 1889.
- BIANCHETTI. — Influence du tabac sur le pouls lent permanent. *VIII^e Congrès de la Soc. ital. de méd. interne*, Naples.
- BIRCH-HIRSCHFELD. — Sur la pathogénie de l'amblyopie nicotinique chronique. *Von Graefes Arch. für Ophthalm.*, octobre 1901.
- BISCHOF-HARMAN. — Le champ visuel dans l'amblyopie tabagique. *Lancet*, 1904, p. 821.
- BLATIN. — *Bull. gén. de thérapeutique*, t. LXXVIII, p. 337.

- BLEASDALE. — Empoisonnement par le tabac chez un enfant. *Brit. med. Journ.*, 19 mai 1906, p. 1156.
- BOLTON-BANGS. — Quelques observations sur les effets du tabac dans la pratique chirurgicale. *Medical Rec.*, 14 mars 1908, n° 11.
- BORDIER. — Article: Nicotine in *Dict. Dechambre*.
- BOSWORTH. — De l'usage du tabac. *New York med. Rec.*, p. 316, 28 mars 1889.
- BOUCHARD. — *Traité de pathologie générale*, passim.
- BOUCHARDAT. — *Matière médicale*, I.
- BOUGON. — Subdélire par intoxication tabagique. *Cong. Soc. savantes*, 19 avril 1904, p. 1016.
- BOURDIN. — *Le tabac*. 1882.
- BOURRIER. — Des effets de la fumée de tabac sur la viande de boucherie. *Rev. d'hyg.*, XI, novembre 1889.
- BOUYSSON. — *Gaz. méd.*, II, Paris, 1859, passim.
- BOVERI. — Athérome aortique expérimental d'origine tabagique. *Clinica medica italiana*, juin 1905, anal. in *Sem. méd.*, 16 août 1905, p. 390.
— *Contributo allo studio degli ateromi aortici sperimentale*, Milano, Vallardi, éditeur, 1906.
- BRION. — Th. Montpellier, 1866.
- BROOMHEAD. — Un cas de mort chez un enfant de 13 ans par suite de l'abus du tabac. *Med. chronicle*, mars 1889.
- BROUARDEL. — *De l'arsenicisme*. Th. Paris, 1897.
- BROWN (Edgar). — Atrophie optique d'origine tabagique chez trois frères. *Brit. med. Journ.*, juin 1888, p. 1338.
- BUCCELLI. — Influence du tabac sur les maladies du système nerveux. *Riv. di patol. nervosa e mentale*, fasc. X, 1896.
— Turbe nerveuse per astinenza de tobacco in sogetti nevro-psicopatici. *Riv. di patol. nerv. e mentale*, juillet 1897.
— Psychose polynévritique par intoxication tabagique. *Riv. di patol. nervosa e mentale*, juin 1898, p. 249.
- BUREAU. — Accidents cardiaques tardifs dus à l'intoxication tabagique. *Gaz. méd. de Nantes*, n° 22, 1907.
- BUZZARD. — Deux cas d'amblyopie dus au tabac. *Lancet*, 14 juillet 1883.
- CACARRIE. — *Amnésies toxiques*. Th. Paris, 1887.
- CALCATERRA. — Action de la fumée et du suc de tabac sur la salive et le suc gastrique. *XVIII^e Congrès de la Soc. italienne de méd. interne*, octobre 1908; anal. in *Sem. méd.*, n° 47, 11 novembre 1908, p. 549.
- CAMUSET. — Cécité verbale avec hémianopsie droite et agraphie dues au tabac. *Union méd.*, 1879, XXVII, p. 961.
- CARNOT. — Intoxications, in *Traité de médecine et de thérapeutique* de BROUARDEL et GILBERT, 2^e édit.
- CASTAIGNE et RATHERY. — Lésions expérimentales du rein par le sublimé. *Archives de méd. expér. et d'anat. pathol.*, mai 1908, n° 3, p. 297.
— Lésions expérimentales du rein. *Archives de méd. expér. et d'anat. pathol.*, 1902, p. 599.

- CERSEY. — *Bulletin général thérapeutique*, LXXXVIII, p. 282.
- CHAMBRELENT. — In *Pratique de l'art des accouchements*, II, p. 56.
- CHAPMAN. — Le tabac, cause de dilatation et d'hypertrophie du cœur ; le cœur tabagique. *Med. News*, 31 décembre 1892.
- CHEREAU. — *Sur quelques cas d'aphasie transitoire chez les fumeurs*. Th. Paris, 1894.
- CHISOLM. — Cas intéressant d'amblyopie nicotinique chez une dame. *The Amer. Journ. of ophthalm.*, mars 1887.
- CLARK. — Effets expérimentaux du tabac sur le système nerveux. *Med. Rec.*, n° 26, 29 juin 1907.
- COLLIN. — *Précis de matière médicale*.
- COLPI D'ARZIGNANO. — Etude et expériences sur le nicotinisme. *Gazz. d. osped.*, n° 1, 1887.
- CONNOR. — De l'amblyopie tabagique. *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 15 février 1890.
- Amblyopie par le tabac. *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 25 juin 1889.
- COOMES. — Les effets nuisibles du tabac sur la gorge et le nez. *Cong. internat.*, Washington, 1887.
- CORDIER. — Quelques observations d'intoxication chronique par le tabac à fumer. *Lyon méd.*, 16 janvier 1876.
- COURMONT, DORON et PAVIOT. — Lésions hépatiques engendrées chez le chien par la toxine diphtérique. *C. R. Soc. Biol.*, 27 mai 1895, p. 640.
- COUSTAN. — De l'abus du tabac dans les écoles considéré sous les rapports de l'aptitude au travail. *Rev. d'hyg.*, I, p. 84, janvier 1881.
- CRAMER. — Sur l'influence de la nicotine, du café et du thé sur la digestion. *Munch. mediz. Wochens.*, n° 17, 23 avril 1907.
- CUNY. — *Tabac et tabagisme*. Th. Paris, juillet 1885.
- DANYSZ. — Contribution à l'étude de la toxine tétanique sur la substance nerveuse. *Annales de l'Inst. Pasteur*, p. 156, 1899.
- DECAISNE. — Les femmes qui fument. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, novembre 1879.
- Intermittences du cœur et du pouls d'origine tabagique. *Rev. d'hyg. publ. et de police sanitaire*, novembre 1879, mars 1880, mai 1883.
- Délire nicotinique, chorée nicotinique. *Gaz. hôp. Toulouse*, 2 février et 13 avril 1889.
- Du vertige des fumeurs. *Bull. Acad. de méd.*, 15 mai 1888.
- Les enfants qui fument. *Rev. d'hyg. et de police sanitaire*, 22 mai 1883.
- DEGROIX. — *Etude sur l'usage du tabac dans l'armée*.
- DEJERINE. — In. *Tr. Path. gén.* de BOUCHARD, V.
- Sur la claudication intermittente de la moelle. *Rev. neurol.*, 30 avril 1906.
- DEJÉ. — Tabac et audition. *Bull. de laryngologie et d'otologie*, 30 décembre 1904.
- Tabac et audition. *Cong. internat. d'otologie*, Bordeaux, 1904. *Anal. in Rev. neurol.*, 1905, p. 335.

DIEULAFOY. — *Manuel pathol. interne*, II, 15^e édit.

Discussion à la Société de médecine publique et d'hygiène (Influence du tabac sur les ouvrières cigarières). Séances du 24 décembre 1879 et du 25 février 1880.

DMITRIEWSKY. — Recherches sur les propriétés antitétaniques des centres nerveux de l'animal immunisé. *Annal. Inst. Pasteur*, p. 148.

DMITRIJEFF. — L'altération du tissu élastique dans les parois artérielles au cours de l'artério-sclérose. *Beitrag zur path. Anat. u. z. allg. Path.*, p. 207, 1897.

DOWLING. — Influence du tabac sur la vue. *Rev. d'ophthalm.*, octobre 1892.

DROIT. — *La nicotine et les composés aldéhydiques*. Th. Paris, 1906.

DUDLEY. — Les effets toxiques de la fumée de cigarette : résultats de l'inhalation. *Med. News*, 15 septembre 1888.

Discussion à la Société de médecine publique et d'hygiène, in *Rev. d'hyg. et de police sanitaire*, novembre et décembre 1883.

EDWARD ELY. — Observations sur les effets du tabac. *New York med. Journ.*, avril 1880.

EID. — Lésions valvulaires du cœur d'origine tabagique. *Cong. de Paris*, 1900.

ERB. — *Münch. med. Wochens.*, 1904, n° 21.

— Claudication intermittente. *XXI^e Cong. de méd. interne de Leipzig*, avril 1904.

FALKENBERG. — *Le tabac et les bactéries*. Th. Kiew, 1893.

FAVARGER. — Zur Frage der chronischen Tabakvergiftung. *Wiener klin. Wochens.*, 24 mai 1906.

FERMI (Claudio). — L'action immunisante de la substance cérébrale de divers animaux. *Gazz. degli osped. e delle cliniche*, n° 84, 14 juillet 1907.

FIESSINGER (Noël). — Les lésions cellulaires dans les cirrhoses biveineuses du foie. *Archives de méd. expér. et d'anat. path.*, mai 1908, n° 3, p. 312.

— *Histogénèse des processus de cirrhose hépatique*. Th. Paris, 1908.

FISCHER. — Zur Kritik der Fikirungs methoden und der Granula. *Anatomischer Anzeiger*, 1894, Bd IX, n° 22, p. 678.

FLEIG. — L'oxyde de carbone et l'intoxication par la fumée de tabac. *Acad. des sciences*, 6 avril 1908.

— Influence de la fumée de tabac et de la nicotine sur le développement de l'organisme. *C. R. Soc. de Biol.*, 17 avril 1908, n° 14.

FLEIG et DE VISMÉ. — Etude expérimentale de l'intoxication par la fumée de tabac, action sur la pression sanguine. *Bull. Soc. Biol.*, 9 novembre 1907.

— Action de la fumée de tabac sur les phénomènes respiratoires et vaso-moteurs ; fumée en inhalations. *C. R. Soc. Biol.*, 6 décembre 1907.

— Action de la fumée de tabac sur les phénomènes respiratoires et vaso-moteurs. Injections d'extraits liquides de fumée et insufflations de fumée en nature, *C. R. Soc. Biol.*, 13 décembre 1907.

- FLEIG et DE VISME. — Sur les modifications de volume du rein produites par les inhalations de fumée de tabac et les conditions d'étude de l'intoxication tabagique expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 20 décembre 1907.
- Sur les conditions d'étude de l'intoxication par la fumée de tabac. Parallélisme des effets cliniques et expérimentaux aigus et chroniques. Persistance des réactions physiologiques chez les sujets accoutumés. *C. R. Soc. Biol.*, 31 janvier 1908.
- Mécanisme des effets respiratoires de la fumée de tabac. *Soc. Biol.*, séance du 8 février 1908.
- Mécanisme des effets cardiaques de la fumée de tabac. *C. R. Soc. Biol.*, 7 février 1908.
- FLEURY. — *Gaz. méd. de Paris*, 1859 et *C. R. de l'Assoc. pour l'avancement des sciences*, 1876, p. 837.
- FONSSARD. — *Empoisonnement par la nicotine et le tabac*. Th. Paris, 1876.
- FOURNIER. — La thérapeutique du cancer de la langue. *Acad. de Méd.*, 27 novembre 1906.
- FRON. — Action de la salive sur la sécrétion et la digestion gastriques. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, I, p. 80.
- GALEZOWSKI. — Des troubles visuels consécutifs à l'abus du tabac. *Rec. d'ophtalm.*, n° 11, 1883.
- GAUTIE. — Sur un cas de délire nicotinique. *Gaz. Hôp. de Toulouse*, 2 février 1889.
- Chorée nicotinique. *Gaz. Hôp. de Toulouse*, 13 avril 1889.
- A propos d'un cas d'érysipèle chez un nicotinique. *Languedoc médico-chirurgical*, 25 juillet 1907, n° 7.
- GASTOU. — *Le foie infectieux*. Th. Paris, 1893.
- GAUME. — *Contribution à l'étude du foie brightique*. Th. Paris, 1889.
- GERROWKY. — Contribution à l'étude de la fumée de tabac sur les vaisseaux sanguins. *Rousski Vrach*, 10 février 1907.
- Sur l'action de la fumée de tabac donnée aux animaux en inhalations. *Rouski Vrach*, 29 mars 1908.
- GELINEAU. — *Traité de l'angine de poitrine*, 1887.
- GILBERT. — Hystérie tabagique. *Bull. Soc. Med. Hôp.*, 25 octobre 1889.
- GILBERT et JOMIER. — Cellules hépatiques claires ; travées hépatiques normales. *Pr. Méd.*, 3 juin 1908, n° 45, p. 353.
- GILBERT et LION. — Note sur l'athérome artériel expérimental. *Archives de méd. expér.*, 1904.
- GIOVANNI QUADRI. — Altérations athéromateuses de l'aorte des lapins en l'absence de toute injection de substances toxiques. *Journ. des praticiens*, 17 août 1907.
- GOMBault et PHILIPPE. — In CORNIL et RANVIER, *Manuel d'histologie pathol.*, t. II.
- GOUGET. — Sur quelques lésions de l'intoxication tabagique expérimentale. *Pr. Méd.*, 22 août 1906.

- GOUGET. — Athérome humain, athérome expérimental et capsules surrénales. *Pr. Méd.*, 16 novembre 1907, n° 92.
— *L'artério-sclérose et son traitement* (actualités médicales).
- GOURIN. — Article : Tabagisme, in *Manuel DEBOVE et ACHARD*, t. III.
- GRASSET. — La claudication intermittente des centres nerveux. *Rev. neurol.*, 30 mai 1906.
- GRASSMANN. — Influence de la nicotine sur l'appareil circulatoire. *Munch. medic. Wochens*, n° 20. 14 mai 1907.
- GRAUX. — Observation d'angine de poitrine causée par le tabagisme. *Union Méd.*, 21 août 1881.
- GRAZIANI. — *Riforma medica*, t. II, 1893.
- GRIMPRET (Mlle Berthe). — *Influence du tabac sur la grossesse et la santé des nourrissons*. Th. Lille, 1906.
- GUES. — Article : Tabac, in *Dict. JACCOUD*.
- GUIDO PIERACCINI. — Contribution à l'étude du tabagisme professionnel chez la femme au point de vue des fonctions reproductrices. *Clinica moderna*, n° 1, 1905.
- GUILLAIN et Gy. — Recherches expérimentales sur la toxicité des tabacs dits dénicotinisés. *C. R. Soc. Biol.*, 14 décembre 1907.
— Recherches expérimentales sur l'influence de l'intoxication tabagique sur la gestation. *C. R. Soc. Biol.*, 6 décembre 1907.
— Etude comparative des différentes méthodes permettant d'expérimenter la toxicité des tabacs. *C. R. Soc. Biol.*, 2 novembre 1907, 2^e semestre.
— Etude comparative des différentes méthodes permettant d'expérimenter la toxicité des tabacs. *Arch. de méd. expér. et anat. pathol.*, n° 1, janvier 1908.
— Contribution à l'étude des lésions aortiques expérimentales déterminées par l'intoxication tabagique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 19 juin 1908.
— Les lésions hépatiques dans l'intoxication tabagique expérimentale. *Soc. Biol.*, séance du 21 nov 1908.
— Les lésions des cellules nerveuses corticales dans l'intoxication tabagique expérimentale. *Soc. Biol.*, séance du 12 décembre 1908.
- GUINIER. — *Recherches sur le tabac et la nicotine*. Th. Montpellier. 1883.
- HARTDRIGE. — Amblyopie tabagique. *Brit. Med. Journ.*, p. 200, janvier 1886.
- HEDINGER. — Ueber experimentale durch Adrenalin und Hamostasin erzeugte arterienkrankungen bei Kaninchen. *Corr. für Schweizer Aerzte*, n° 20, 1905.
- HEPBURN. — Action de la fumée de tabac sur les dents. *Journ. de Méd. et de Chir.*, 1880, p. 545.
- HERICOURT. — *Les frontières de la maladie*.
- HESSE. — De l'influence exercée par le tabac sur la circulation. *Deutsches Arch. für klin. Med.*, 1907 ; LXXXIX ; 5-6, anal. in *Sem. Méd.*, 21 août 1907.

- HIPPOLYTE MARTIN. — Pathogénie des lésions athéromateuses. *Rev. Méd.*, n° 1, 1881.
- HIRSCHBERG. — Des amblyopies dues au tabac et à l'alcool. *Soc. médico-psychol. de Berlin*, 4 mai 1878.
- HIRSCH et SPALTENHOLZ. — Artères coronaires et muscle cardiaque. *Mediz. Wochens.*, n° 20, 16 mai 1907.
- HUCHARD. — Angine de poitrine tabagique. *Rev. Méd.*, 1883.
- Action générale du tabac sur l'organisme. *Bull. Méd.*, 22 mai 1889.
- HUGOUNENCO. — *Traité des poisons*.
- HUSEMANN. — De l'amaurose par le tabac. *Deutsche med. Wochens.*, 25 octobre 1874.
- IOVANOVICH. — *Contribution à l'étude de l'angine de poitrine tabagique*. Th. Paris, 1907.
- JACOBY. — Intoxication chronique au point de vue étiologique et neurol. *Berl. Klin. Heft* 126.
- JACQUEMART. — Du nicotinisme professionnel. *Rev. d'hyg. et de pol. sanitaire*, octobre 1880.
- JACQUES (Francis). — *De l'intoxication par le tabac dans les manufactures*. Th. Paris, 1889.
- JAUCENT. — *Le tabac. Etude historique et pathologique*. Th. Paris, 1900.
- JOIRE. — Influence des émanations du tabac sur la santé des ouvriers des manufactures. *Ann. d'hyg. pub. et de méd. lég.*, mars 1882.
- JOLLY. — *Le tabac et l'absinthe. Leur influence sur la santé publique, sur l'ordre moral et social*, Paris, Librairie Baillière et fils, 1875.
- JOSUÉ. — Pathogénie de l'athérome artériel. *Cong. français de méd.*, 7^e session ; séance du 14 octobre 1904 (Résumé in *Bull. Soc. méd. hôp.*, 3 février 1905).
- *Archives de méd.*, 1^{er} novembre 1904.
- Athérome artériel et artério-sclérose. *Pr. méd.*, n° 36, 1904.
- Les lésions du tissu élastique des artères dans l'athérome. *C. R. Soc. Biol.*, 10 décembre 1904.
- *Les faux cardiaques*, 1^{er} février 1905.
- Contribution à l'étude histologique de l'athérome artériel. *Journ. de physiol. et pathol. gén.*, n° 4, 1905.
- Pathogénie de l'artério-sclérose. *Soc. Biol.*, 19 octobre 1907.
- JOSUÉ et PAILLARD. — Hémorragie de l'isthme de l'encéphale ; troubles respiratoires, hypertension terminale. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 2 juillet 1908, p. 1030.
- KAISERLING. — Beitrag zur Wirkung intravönoson Suprareninjectionen die Kaninchenaorta. *Berlin. klin. Wochens.*, n° 2, 1907.
- KALAMKAROW. — L'athérome expérimental de l'aorte et l'influence qu'exerce sur ce processus les préparations iodées. *Rousski Vrach*, 17 mars 1907. *Anal. in Sem. méd.*, p. 261, 1907.
- KEREZ. — Sur l'action du tabac sur le bacille tuberculeux. *Corresp. Blatt. f. Schweizer Aerzte*, n° 1, 1^{er} janvier 1894.

- KJELLBERG. — Ueber die Nicotinpsychose. *Berlin. klin. Wochens.*, 27 septembre 1890.
- KLOTZ. — Experimental production of arterio-sclerosis. *Brit. med. Journ.* London, p. 1767, 1906.
- KOHOS. — *De la dyspepsie tabagique*. Th. Paris, 1894.
- KOLOMETZEW. — *Terapia*, n° 11, 1906.
- KRAFT-EBING. — Démence paralytique chez une femme ; la seule cause évidente a été l'abus du tabac. *Lehrb. d. Psychiatr.*, III, p. 163-175.
- LAGNEAU. — Rapport de l'Académie de Médecine au ministère de l'intérieur relativement à la demande faite par la Société contre l'abus du tabac à l'effet d'être reconnue comme étant d'utilité publique. *Ann. d'hyg. et méd. lég.*, IV, 3^e série, p. 41, juillet 1881.
- LANDOUZY. — Valeur séméiologique des leucoplasies jugales et commissurales dites plaques des fumeurs. *Pr. méd.*, 27 juin 1908, n° 52, p. 409.
- LANCEREAUX. — L'artério-sclérose ; sa pathogénie, son traitement. *Acad. de méd.*, séance du 2 juin 1908.
- LANGLEY et ANDERSON. — The action of nicotin on the ciliary ganglion and on the endings of the third cranial nerve. *The Journ. of physiology*, XIII, p. 460, 1892.
- LAPERSONNE (DE). — *Progrès médical*, 19 avril 1902.
- LAURENT. — *Le nicotinisme*. Librairie Leclerc.
- LAUTENBACH. — De la différence que présentent les effets de la nicotine suivant qu'on injecte ce poison dans les vaisseaux efférents ou dans les vaisseaux afférents. *Philad. med. Times*, 17 juillet 1880.
- LAUTER BRUNTON. — Les effets du tabac à l'état normal et pathologique. *Practitioner*, juillet 1905.
- LAWFORD. — Quelques cas d'atrophie du nerf optique chez les fumeurs. Signes analogues à ceux de l'amblyopie alcoolique. *Trans. ophthalm. Soc. Unit. Kingdom*, X, p. 166, 1890.
- LE BON (Gustave). — *La fumée du tabac*. Paris, 1872.
- Sur l'existence dans la fumée de tabac de notables proportions d'acide prussique et sur l'existence d'un nouvel alcaloïde. *Journ. de therap.*, n°s 15, 16, 17, 18, août-septembre 1880.
- LE BON et G. NOEL. — Sur l'existence dans la fumée de tabac d'acide prussique, d'un alcaloïde aussi toxique que la nicotine et de divers principes aromatiques. *C. R. Acad. Sciences*, 28 juin 1880.
- LEGRAIN. — Les poisons de l'intelligence. *Ann. médico-psychol.*, 1891.
- LEHMANN. — Untersuchungen über das Tabakrauchen. *Munch. med. Wochens.*, 7 avril 1908.
- LE JUGE DE SEGRAIS. — De l'impuissance provoquée par l'abus du tabac. *Arch. gén. de Méd.*, 1902, p. 385.
- LESIEUR. — Tabagisme expérimental et dénicotinisé. *Soc. Biol.*, 16 mars 1907.
- Sur la toxicité expérimentale de quelques tabacs (tabacs complets, tabacs dénicotinisés). *C. R. Soc. Biol.*, n° 1, 17 janvier 1908.

- LEUDET. — *Clin. médicales de l'Hôtel-Dieu de Rouen*, p. 571, 1874.
- LEVA. — Influence qu'exercent certains poisons (alcool, adrénaline, nicotine) sur la production d'immun-corps spécifiques : anal. in *Bull. Inst. Pasteur*, p. 684, 1907.
- LEWASCHKE. — *Arch. slaves de Biol.*, 1885.
- LEWIN ET POUCHET. — *Toxicologie*.
- LIÉGEOIS. — Des causes et de la nature de l'angine de poitrine. *Acad. de Méd.*, 1886 (Concours Portal).
- LISSACER. — Experimentelle Arterienkrankungen beim Kaninchen. *Berl. klin. Wochens.*, n° 22, 1905.
- LIVON. — Grossesses et avortements chez les femmes employées à la Manufacture de tabacs. *Marseille Méd.*, n° 5, 1907.
- LOEPER. — Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome et de l'artériosclérose. *Pr. Méd.*, n° 30, 1906.
- Le processus histologique de l'athérome et de l'artério sclérose. *Pr. Méd.*, n° 20, 1906.
- Poisons alimentaires et athérome. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, n° 1, janvier 1908.
- LOEPER et BOVERI. — La chaux et les artères. *Pr. Méd.*, 26 juin 1907, p. 401.
- Athérome aortique expérimental par le tabac et l'ergotinine. *Soc. anat.*, 31 mai 1907.
- LOEWEGREEN. — De l'amblyopie tabagique. *Hygiea*, mai 1893.
- LONGUET. — Cardiopathies et amblyopies tabagiques. *Union méd.*, 23-25 juin 1885.
- LUCAS (Clément). — Arrêt de développement du testicule lié à du tabagisme précoce. *Brit. med. Journ.*, p. 889, novembre 1882.
- LUCIEN ET PARISOT. — Note sur les rapports entre les lésions de l'athérome expérimental et spontané. *Réunion Biol. de Nancy*, 18 février 1908.
- Les lésions de l'athérome expérimental et spontané chez le lapin. *Réunion Biol. de Nancy*, 11 mai 1908.
- L'athérome spontané chez le lapin : sa fréquence et ses caractères généraux. *Réunion Biol. de Nancy*, 11 mai 1908.
- La pathogénie de l'athérome d'après l'étude de ses lésions expérimentales et spontanées. *Prov. méd.*, 24 novembre 1908, p. 47.
- LUZETTI. — Pouls lent d'origine tabagique. *Ann. di med. naval*, janvier 1900, p. 33, 48.
- LYMANN. — Usage et abus du tabac. *New York med. Journ.*, p. 262, 8 septembre 1888.
- MANCIOLI. — Le tabac, lésions de l'oreille, du nez et de la gorge chez les ouvrières de la Manufacture royale de Rome. *Arch. Intern. de laryngologie*, mars-avril 1904, p. 417.
- MARCELET. — *Dosage de l'oxyde de carbone*. Th. Montpellier, 1908.
- MARIE. — Recherches sur les propriétés antitétaniques des centres nerveux de l'animal sain. *Ann. Inst. Pasteur*, 1898, T. XII, p. 91.

- MAYNE. — Tobacco heart. *New York med. News*, 1903.
- METCHNIKOFF. — Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. *Ann. Inst. Pasteur*, 1898, p. 81 et 263.
- MILES. — Athérome spontané chez le lapin. *Journ. of Amer. med. Assoc.*, 5 octobre 1907.
- MILIAN. — La leucoplasie. Rapport au *Cong. Intern. de Lisbonne*, avril 1906. Résumé par l'auteur in *Gaz. Hôp.*, 1906, p. 603.
- MILLER. — Dégénérescence artérielle expérimentale. *Amer. Journ. of the Med. Sciences*, avril 1907, anal. in *Sem. méd.*, 21 août 1907.
- MINOR. — De l'état actuel de l'amblyopie tabagique. *Amer. Journ. of ophthalm. Society*, III, n° 2, p. 26, 1886.
- MODESTOFF. — Sur les lésions de la rétine dans le nicotisme chronique. Th. Saint-Petersbourg, 1896, anal. in *Rev. Hayem*, p. 295, I, 1897.
- MORESTIN. — In *Traité de Chir. clin. et opératoire* LE DENTU-DELBET, VI, p. 78.
- MORIO. — Article : Tabac, in *Dict. de méd. et de chir. pratiques*.
- MULHALL. — L'habitude de la cigarette. *New York med. Journ.*, 30 novembre 1895.
- NAMIAS. — *Gaz. des hôp.*, 20 août 1864.
- NETTLESHIP. — Note sur le diagnostic de l'amblyopie par abus du tabac *Saint-Thomas's hosp. rep.*, IX, p. 51, 1878, anal. in *Rev. Hayem*, 1880, p. 651.
- NOEL. — Th. Paris, 1878, n° 56.
- NOWAK. — Etude expérimentale des altérations histologiques produites dans l'organisme par des venins de serpents venimeux et des scorpions. *Ann. Inst. Pasteur*, juin 1898, n° 6, p. 225.
- OGIER. — *Traité de chimie toxicologique*.
- ORLOWSKY. — Artificial atheromasis of the aorta in Rabbits produced by the Injections of adrenalin, digalen, strophanthus, adonidin. *Rousski Vrach*, p. 1443, 1905.
- OTIS. — L'usage du tabac chez les enfants. *Boston med. Journ.*, 31 janvier 1884.
- PACHON. — Quelques remarques sur l'interprétation des tracés pléthysmographiques et les effets cardio-vasculaires de la fumée de tabac. *C. R. Soc. Biol.*, 13 décembre 1907.
- Un mot et un tracé sur les réactions volumétriques provoquées dans le rein par l'excitation du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 20 octobre 1907.
- PAISSEAU. — In *Manuel des maladies du tube digestif* DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE, I.
- PAPADIA. — Artério-sclérose expérimentale par la nicotine. *Riv. di patol. nerv. e mentale*, 1907, p. 161, anal. in *Gaz. hôp.*, 20 juin 1907.
- PATTE. — Des différents troubles causés par l'abus du tabac et en particulier des troubles cardiaques. Th. Lyon, 1890.

- PAWLOW. — *Le travail des glandes digestives*, 1901 (Traduction PACHON et SABRAZÈS).
- PEARCE et STAUTON. — Artério-sclérose expérimentale. *Pr. méd.*, 21 juin 1905.
- PECHOLIER. — Article : Tabac, in *Dict. Dechambre*.
- PELLET. — *Les effets du tabac sur l'organisme*. Th. Montpellier, 1897.
- PERIGORD. — *De la fumée de tabac*. Th. Paris, 1879.
- PERRIN (Maurice). — Les tabacs dénicotinisés. *Pr. méd.*, 3 juillet 1907.
- PETER. — *Clinique méd.*, I, p. 443.
- PETIT. — Contribution à l'étude physiologique du tabac et à son action sur l'organisme. *Prog. méd.*, 28 novembre 1903.
- PIASECKI. — Influence des manufactures de tabac sur la menstruation, sur la grossesse sur la santé des nouveau-nés. Anal. in *Journ. de méd. et de chir.*, 1882, p. 270.
- PIC et BONAMOUR. — Contribution à l'étude du déterminisme de l'athérome aortique expérimental. *Soc. Biol.*, 4 février 1905 ; *Lyon méd.*, p. 418, 1905 ; *Bull. Soc. méd. hôp. de Lyon*, 7 février 1905.
- PICTET. — Recherches sur les alcaloïdes du tabac. *Bull. Soc. chim. de Paris*, XXXV, 3^e série, 1906, p. 1.
- PLA. — Intoxication professionnelle par le tabac. *Languedoc medico-chirurgical*, 1906-1907.
- PLANAS. — *Diagnostic de l'empoisonnement médico-légal par le tabac*. Th. Montpellier, 1891.
- POIRIER. — La thérapeutique du cancer de la langue. *Acad. méd.*, 30 octobre 1906.
- Poisons industriels* Office du travail, ministère du commerce, de l'industrie, des postes et télégraphes. Imprimerie Nationale, 1901.
- POISSON (Louis). — Note pour servir à l'étude de la santé des ouvriers dans les Manufactures de l'Etat. *Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég.*, novembre 1881.
- POMMEROL. — L'oxyde de carbone et les fumeurs. *Gaz. hôp.*, p. 1335, 1900.
- POPOW. — *Lésions de la rétine dans le nicotisme chronique*. Th. Saint-Petersbourg, 1897.
- POTAIN. — De l'empoisonnement par le tabac. *Sem. méd.*, 6 mai 1885.
- POULARD. — Amblyopie toxique par l'alcool et le tabac. *Progr. méd.*, 7 mars 1908.
- POWERS. — Diagnostic et traitement de l'amblyopie par le tabac. *Med. News*, 4 décembre 1886.
- PRADEL (DE). — Les manufactures de tabac ont-elles une influence nocive sur la grossesse et sur le produit de gestation ? *Journ. de méd.*, 5 août 1888.
- PRIEUR. — *Le tabac et l'appareil vasculaire*. Th. Paris, 1905.
- RABUTEAU. — *Éléments de toxicologie et de méd. lég.*, p. 422.
- RAMSAY. — Amblyopie par le tabac. *Lancet*, 11 mai 1895.

- RATHERY. — Etat granuleux de la cellule hépatique normale ; ses rapports avec la teneur en glycogène de la cellule hépatique. *Soc. biol.* Séance du 21 novembre 1908.
- RAVACINI. — Sull'azione toxica e battericida del fumo del tabacco. *Revista d'Igiene*, 1903.
- REMBERT. — *L'athérome aortique expérimental*. Th. Paris, 1907.
- REMBERT et LERAT. — L'athérome aortique d'après les travaux récents. *Gaz. hóp.*, février 1908.
- RENÉ. — Action physiologique de la nicotine. *Rev. méd. de l'Est*, n° 3, 1879. — Th. Nancy, 1877.
- RÉNON. — Le tabac et l'appareil vasculaire. *Journ. des praticiens*, 27 mai 1905.
- Aortite tabagique et syphilitique. *Journ. de méd. et de chir. pratiques*, 30 août 1907.
- *Conférences pratiques sur les maladies du cœur et des poumons*, p. 147.
- RENON, LAEDERICH et MAZOUX. — Claudication intermittente et thrombose de l'aorte abdominale chez un tabagique. *Soc. méd. hóp.*, 3 février 1905.
- REVERDIN et MAYOR. — *Rev. méd. de la Suisse romande*, 1885, p. 732.
- RIBEMONT-DESSAIGNE et LEPAGE. — *Précis d'obstétrique*.
- RICHARDIÈRE. — Article : Tabagisme. *Grand traité méd.*, III, 2^e édit.
- RICHE. — Article : Tabac. *Dict. Dechambre* (partie chimique).
- RICHON et PERRIN. Retards du développement par intoxication tabagique expérimentale, possibilité de la reprise de croissance après cessation de l'intoxication. *Réunion biol. de Nancy*. Séance du 9 mars 1908.
- RIGHTEN. — De l'influence du tabac sur la santé de l'homme. *New York med. Rec.*, p. 459, 27 avril 1889.
- RICHTER. — Sur l'intoxication chronique par la nicotine, engendrée par l'abus du cigare. *Archiv für Psychiatrie u. Nervenkr.*, Bd. X, Heft I, p. 1, 1879.
- RICKETT. — Experimental atheroma. *Journ. of pathology and bacteriology*, XII, 1907.
- ROBBINS. — Contribution à l'étude de l'intoxication chronique nicotinique du système nerveux. *Med. News*, 26 août 1905, p. 197.
- ROBIN (Albert). — Etude physiologique et thérapeutique sur le jaborandi. *Journ. de therap.*, 1874-1875.
- *Les maladies de l'estomac*, 2^e éd., 1904.
- ROBINSON. — De la prétendue action abortive du tabac. *Acad. des sciences*, séances des 14 et 21 septembre 1908, anal. in *Sem. méd.*, n° 40, 30 septembre 1908, p. 480.
- ROCHS. — Influence du tabac sur les ouvriers d'une manufacture berlinoise du tabac. *Viertelj. für gericht Med. u. off. Saint* ; nouvelle série, supplément du t. LV, p. 106, 1889.
- RODIET et CANS. — Diagnostic différentiel des troubles cérébraux d'origine

- toxique dus à l'alcool et au tabac et de la paralysie générale d'après les symptômes oculaires. *Ann. médico-psychol.*, 1906, p. 408.
- ROGER. — Action du suc gastrique sur la salive. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, I, p. 1022.
- *Traité de pathologie générale* de BOUCHARD, I, p. 885.
- Article : Foie, in *Dict. de Physiologie* de RICHET.
- ROGER et SIMON. — Action synergique de la salive et du suc pancréatique. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, I, p. 1070.
- ROSE. — *Etude expérimentale sur l'empoisonnement aigu et chronique par la fumée de tabac*. Th. Nancy, 1881.
- ROSENFELD. — Etude sur les ouvriers des fabriques de tabac en Autriche. *Pr. méd.*, 1899, p. 172, 2^e semestre.
- ROTHBERGER et WINTERBERGER. — Sur la fonction désintoxicante du foie vis-à-vis de la strychnine, de l'atropine, de la nicotine et du curare. *Archives internat. de pharmacodynamie et de thérap.* Vol. XV (anal. in *Archiv. med.* 18 septembre 1906).
- ROUGET. — Action de la nicotine sur le cœur. *Rapports sur l'Ecole pratique des Hautes-Etudes*, n^o 82, 1881.
- ROUILLARD. — *Les amnésies au point de vue de l'étiologie*. Th. Paris. 1885.
- Effets du tabac sur l'intelligence et en particulier sur la mémoire. *Encéphale*, 1886, n^o 3, p. 354.
- *Gazette des Hôpitaux*, 7 mai 1892.
- RUSSO GILIBERTI. — Dell'asma tabagico. *Bull. de la Soc. d'Igiene di Palermo*, I, n^{os} 9 et 10.
- RZENTKOWSKI. — Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach Intravenösen Adrenalinjectionen. *Berl. klin. Wochens.*, 1904.
- SCHEIDEMANDEL. — Über die durch Adrenalinjectionen zur erzeugende Aortenverkalkung des Kaninchen. *Archiv für Anat. Path. und Phil.*, p. 363, 383 ; 1903.
- SCHWEINITZ (DE) et DAVID L. EDSALL. — Sur un facteur étiologique possible dans plusieurs cas d'amblyopie tabaco-alcoolique révélé par l'analyse d'urine. *Trans. of the Amer. ophthalm. Soc.*, Vol. X, fasc. I, 1903, p. 41.
- SCHWEINITZ (DE). — Huit cas d'amblyopie par le tabac ; un cas avec une affection médullaire. *Philad. neurol. Soc.*, 23 octobre 1886.
- SEE (Germain). — *Clinique des maladies du cœur*.
- *Dyspepsies gastro-intestinales*.
- SENATOR. — Sur le tabac. *Bull. thérap.*, 15 juillet 1907.
- SHORTEN KRONDIEM. — Amblyopie centrale nicotinique. *Recueil d'ophtalm.*, n^o 4, p. 210, 1882.
- SIMON. — *Die Therapie der Gegenwart*, septembre 1907, p. 427.
- SOLLIER. — Claudication intermittente de la moelle. *Pr. Méd.*, 24 oct. 1906.
- SOULEYRE. — Les états séreux otiques dans leurs rapports avec l'artériosclérose. *Pr. méd.*, 27 juillet 1907, n^o 60.
- SOUPAULT. — *Traité des maladies de l'estomac*.

- STERN. — Tobacco as a factor in glycosuria. *Med. Record*, août 1907.
- TAMASSIA. — Marche de la température dans l'empoisonnement suraigu par la nicotine et de quelques-uns de ses symptômes. *Riv. sper. di med. lég.*, fasc. II-III, 1883.
- TARDIEU. — *Etude sur l'empoisonnement*.
- TARNIER et BUDIN. — *Traité des accouchements*, II, p. 33.
- TASSINARI. — Action de la fumée de tabac sur quelques microbes pathogènes. *Annali del Instituto d'Igiene speriment, della R. Univer. di Roma*, I, 1892.
- TEISSIER et GUINARD. — Recherches expérimentales sur les effets des toxines microbiennes et sur quelques influences capables de les modifier. *Archives de méd. expér. et anat. pathol.*, 1897, p. 1049.
- Lésions expérimentales du foie réalisées chez les animaux par injections intra-veineuses de toxines microbiennes, *C. R. Soc. biol.*, 27 juillet 1907.
- TERRIEN. — Des troubles visuels dus à l'abus de l'alcool et du tabac. *Ann. d'hyg. pub. et de méd. lég.*, février 1908.
- TERSON. — L'évolution, le pronostic et le traitement des troubles visuels dus à l'abus de l'alcool et du tabac. *Journ. des praticiens*, 29 septembre 1906.
- THEVENOT. — *Athérome aortique expérimental*, Th. Lyon, 1907.
- THOM. — Recherches sur l'intoxication par la fumée de tabac. *Chemik. Zeit.*, 1904, n° 1.
- TORRESI. — L'emploi du tabac contre la paralysie intestinale. *Gazz. degli osped. e delle cliniche*, 8 mai 1904, anal. in *Gaz. hôp.*, 11 juin 1904, n° 66.
- TOTH. — L'oxyde de carbone dans la fumée de tabac. *Chemik. Zeit.*, XXXI, p. 98, 1907.
- TRILLAT. — Présence du formol dans la fumée de tabac. *Soc. biol.*, 12 novembre 1904.
- Contribution à l'étude de la fumée de tabac. *C. R. Soc. biol.*, séance du 26 novembre 1904.
- Sur les propriétés antiseptiques de certaines fumées et sur leur utilisation. *C. R. Acad. sciences*, 24 mars 1905; *C. R. Soc. Biol.*, 18 mars 1905; anal. in *Bull. Inst. Pasteur*, 15 mai 1905.
- TRÖITZKY. — De l'influence du tabac sur la température et le pouls; 600 observations. *Vratch*, n° 7, 1882.
- TROUSSEAU. — *Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu*.
- VALLIN. — Sur quelques accidents causés par le tabac. *Rev. d'hyg. et de police sanitaire*, 5 mars 1883.
- VAQUEZ. — Angine de poitrine et tension artérielle. *Bull. Soc. méd. hôpit.*, 22 juin 1906.
- VAS. — De l'intoxication chronique par la nicotine et l'alcool. *Archiv für experim. Path. u. Pharmac.*, XXXIII, 2 et 3, p. 141.

- VASCHIDE. — Les poisons de l'intelligence. *Archives de neurol.*, 1906.
- La courbe du travail intellectuel, d'après Kraepelin. *Rev. de psychiatrie*, mars 1905, p. 188.
- VELICH. — Contribution à l'étude de l'action de la nicotine, de la cocaine, de la pipéridine et de l'adrénaline sur les vaisseaux sanguins. *Med. Blatt*, nos 20, 22, 23, 24; 19 mai, 2, 9, 16 juin 1906.
- VIBERT. — *Précis de toxicologie*.
- VIGOUROUX et CHARPENTIER. — *Soc. anat.*, 1903.
- VITOUX. — Le tabac dénicotinisé. *Pr. méd.*, 3 juillet 1907, p. 426.
- VLADYTCHEK. — Altérations anatomo-pathologiques du système nerveux central et périphérique dans l'intoxication par la fumée de tabac. *Vratcheb Gaz.*, 10 août 1908; anal in *Sem. méd.*, 25 novembre 1908, p. 593.
- VULPIAN. — *C. R. Acad. sciences*, 24 janvier 1881.
- WAHL. — Ueber den Gehalt des Tabakrauches an Kohlenoxyd. *Archiv für die gesammte Physiolog.*, LXXXVIII, 262-286, 1899.
- WARBURG. — Studien über den Nikotin und Pyridingehalt des Tabakrauches bei Verwendung schwerer u. leichter, sowie « nikotinfreier » u. nikotinunschädlicher « Zigarren ». Inaugural Dissertation Univers. Würtzburg, avril-mai 1907.
- WASSERMANN et TAKAKI. — Ueber eine neue Art. von künstlicher Immunität Ueber Tetanos antitoxische Eigenschaften des normalen Centralnervensystem. *Berl. klin. Wochens.*; 3 janvier 1898.
- WEBSTER. — Amblyopie tabagique. *New York Med Journ.*, p. 266, 8 septembre 1888.
- WERNICKE. — Bemerkungen über das Verhalten der Kommabacillen der Cholera asiatica in Berührung mit Tabakäthern u. Zigarrenselbst. *Hyg. Rundsch.*, II, n° 21, p. 917, 1892.
- WIKULILL. — Une variété particulière d'intoxication des fumeurs. *Wien. Med. Pr.*, 1907.
- WURTZ. — Article : Tabagisme, in *Traité BROUARDEL-GILBERT*, 2^e édit.
- Article : Tabac, in *Dict. de chimie*.
- XOPORKOFF. — De l'intoxication chronique par le tabac. *Revue (russe) de sychiat., de neurol et de pathol. expér.*, 1903, n° 4, p. 262.
- YCONIX. — Quelques mots sur l'usage du tabac et l'influence de sa fabrication sur les fonctions physiologiques de l'utérus. *Lyon méd.* 1880 p. 397.
- ZIEGLER. — Ueber die Wirkung intravenöser Adrenalininjectionen auf das Gefäßsystem u. ihre Beziehung zur Arteriosclerose. *Beitrage z. Path. Anat. u. z. allg. Path.*, p. 229-254.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	7

PREMIÈRE PARTIE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE PREMIER. — Toxicité du tabac.	41
CHAPITRE II. — Technique.	22
CHAPITRE III. — Intoxication tabagique aiguë	38
CHAPITRE IV. — Intoxication tabagique chronique.	71
§ 1. — Influence de l'intoxication tabagique chronique sur l'appareil génital.	98
§ 2. — Retentissement de l'intoxication tabagique chronique expérimentale sur le tube digestif	103
§ 3. — Le tabac et les glandes salivaires	106
§ 4. — Le foie dans l'intoxication tabagique expérimentale.	108
§ 5. — Retentissement de l'intoxication tabagique expérimentale sur le rein.	111
§ 6. — L'appareil respiratoire dans l'intoxication tabagique expérimentale	114
§ 7. — L'appareil respiratoire dans l'intoxication tabagique chronique expérimentale. — L'athérome tabagique.	116
§ 8. — Le sang dans l'intoxication tabagique expérimentale.	144
§ 9. — Les capsules surrénales dans l'intoxication tabagique chronique expérimentale	147
§ 10. — Le système nerveux dans l'intoxication tabagique chronique expérimentale	150
§ 11. — Le retentissement de l'intoxication tabagique expérimentale sur les organes des sens.	160
§ 12. — Influence de l'intoxication tabagique expérimentale sur l'état général.	161

CHAPITRE V. — Le tabac dans les infections et les intoxications	163
Recherches personnelles.	169
1° Action de la fumée sur les microbes.	169
2° Expériences portant sur la valeur microbicide de la nicotine.	174
CHAPITRE VI. — Etude expérimentale des tabacs désintoxiqués	179
§ 1 ^{er} . — Procédés de désintoxication	179
§ 2. — Nos recherches expérimentales sur les tabacs dits désintoxiqués	184
Observations des animaux soumis à l'intoxication des tabacs préparés suivant le procédé du D ^r Parant (de Genève), genre Havane et genre Orient	194
§ 3. — L'intoxication aiguë par les tabacs dénicotinisés.	202
§ 4. — L'intoxication chronique par les tabacs dénicotinisés	203
1° L'appareil génital et le tube digestif.	203
2° Le foie.	203
3° Le rein.	204
4° L'appareil respiratoire.	204
5° L'appareil circulatoire.	205
6° Le système nerveux.	207
7° L'Etat général	207
CHAPITRE VII. — Toxicité des tabacs d'Orient	209

DEUXIÈME PARTIE

L'INTOXICATION TABAGIQUE CHEZ L'HOMME

CHAPITRE PREMIER. — Intoxication aiguë par le tabac	212
CHAPITRE II. — Intoxication chronique par le tabac.	222
§ 1 ^{er} . — Retentissement de l'intoxication tabagique chronique sur l'appareil génital.	223
1° Chez l'homme.	223
2° Chez la femme	224
§ 2. — Le tube digestif dans l'intoxication tabagique chronique.	229
1° La bouche du fumeur	230

2° Le pharynx du fumeur.	237
3° L'œsophagisme et le hoquet tabagiques.	238
4° Dyspepsie tabagique	239
5° L'intestin dans l'intoxication tabagique chronique	244
§ 3. — Le foie dans l'intoxication tabagique chez l'homme	245
§ 4. — Le rein dans l'intoxication tabagique chronique chez l'homme.	246
§ 5. — L'appareil respiratoire de l'homme dans l'intoxication tabagique chronique	247
§ 6. — Le cœur et les vaisseaux de l'homme soumis à l'intoxication tabagique chronique	251
§ 7. — Le système nerveux de l'homme soumis à l'intoxication tabagique chronique	273
1° Troubles moteurs.	274
2° Troubles sensitifs.	277
§ 8. — Le tabac et les organes des sens	291
1° Le tabac et l'appareil auditif.	292
2° Le tabac et la vision.	295
§ 9. — Retentissement de l'intoxication tabagique sur l'état général.	302
 CHAPITRE III. — Indications thérapeutiques	 304
CONCLUSIONS.	307
BIBLIOGRAPHIE	309

